

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 1 日 (01.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/059100 A1

(51) 国際特許分類: C07D 277/46, 417/14,
277/60, 277/84, 513/04, A61K 31/427, 31/4439, 31/5377,
31/428, 31/429, A61P 43/00, 7/04, 7/02

区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00547

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI,Hideaki et al.);
〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番
4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 1 月 25 日 (25.01.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-17785 2001 年 1 月 26 日 (26.01.2001) JP
特願2001-223413 2001 年 7 月 24 日 (24.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 1 番 8 号
Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

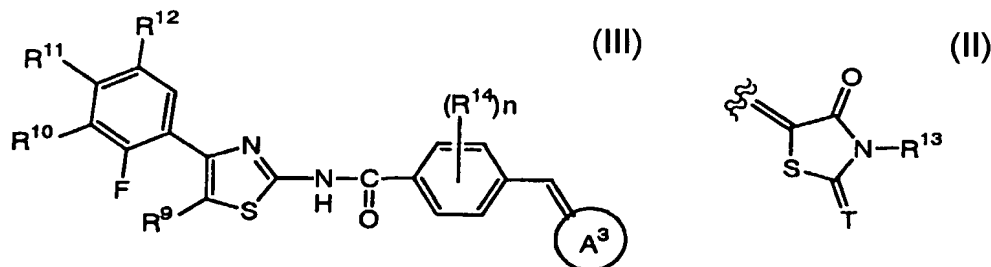
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武本 浩 (TAKE-
MOTO,Hiroshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福
島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内
Osaka (JP). 高山 正己 (TAKAYAMA,Masami) [JP/JP];
〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番
4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 塩田 武司 (SH-
IOTA,Takeshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HALOGEN COMPOUNDS HAVING THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONISM

(54) 発明の名称: トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有するハロゲン化合物



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (III), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof or solvates of the same which have a thrombopoietin agonism: (III) wherein R⁹ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, etc.; R¹⁰, R¹¹ and R¹² independently represent each optionally substituted alkyl, halogeno, etc.; R¹⁴s independently represent each lower alkyl, halogeno, etc.; n is an integer of 0 to 2; and the ring A³ is a group represented by the following formula: (wherein R¹³ represents hydrogen or lower alkyl; and T represents oxygen or sulfur).

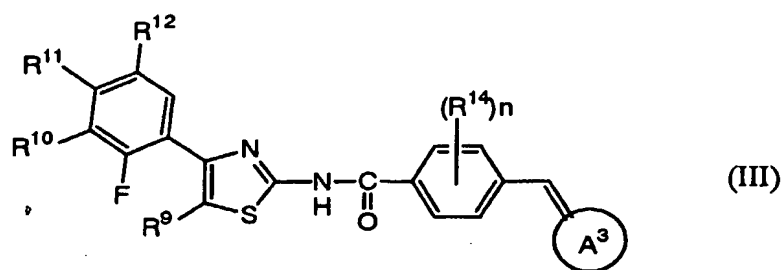
[続葉有]

WO 02/059100 A1



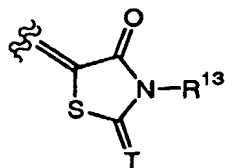
(57) 要約:

一般式 (III) :



[式中、 R^9 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル等； R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して置換されていてもよいアルキル、ハロゲン等； R^{14} はそれぞれ独立して、低級アルキル、ハロゲン等； n は0～2の整数；

A^3 環は式：



(式中、 R^{13} は水素原子または低級アルキル； T は酸素原子または硫黄原子) で表わされる基] で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物がトロンボポエチンアゴニスト作用を有することを見出した。

明細書

トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有するハロゲン化合物

5 技術分野

本発明は、トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物に関する。

背景技術

トロンボポエチンは、332個のアミノ酸からなるポリペプチドサイトカインであり、
10 受容体を介して巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤として期待されている。トロンボポエチン受容体をコードする遺伝子の塩基配列は、Proc. Natl. Acad. Sci. 89:5640-5644 (1992)に記載されている。トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子ペプチドも知られているが（特開平10-72492，WO96/4075
15 0）、これらのペプチド誘導体の経口投与は一般的に実用的でない。

トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子化合物としては、1，4-ベンゾチアゼピン誘導体の特開平11-1477および特開平11-152276に記載されている。

本発明化合物と類似の構造を有する化合物が、EP 389699 A1、WO97
20 /32863、J. Med. Chem. 25, 1992, 1853-1864、および特開平4-99770等に記載されているが、トロンボポエチン受容体親和性に関する記載はない。

発明の開示

トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物を創製し、経口投与可能
25 な血小板産生調節剤を提供する。

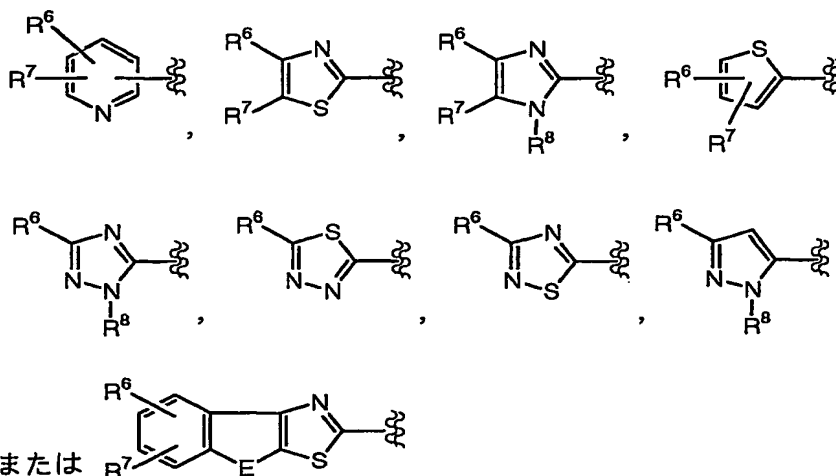
本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、以下に示す化合物が強いトロ

ンボポエチン受容体アゴニスト活性を示すことを見出し、以下の本発明を完成した。

すなわち、本発明は、 1) 一般式 (I) :

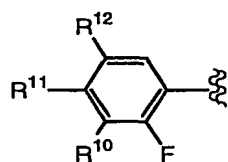


5 [式中、 X^1 は式：



(式中、Eは $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ；

R^6 および R^7 は一方が式：



(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリアル、または置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、

置換基群A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール)で表わされる基、

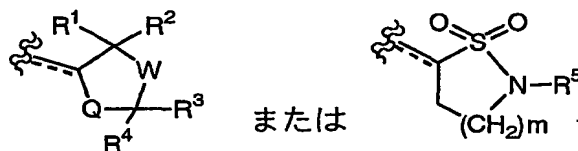
他方が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアリール； R^8 は水素原子または低級アルキル)で表わされる基；

Y^1 は $-NR^A CO-(CR^C R^D)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-V-$ 、 $-NR^A CO-CR^C=CR^D-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、 $-NR^A CSNR^A CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A CO-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A CONR^A NR^B CO-$ 、または $-N=C(-NR^A R^A)-NR^A CO-$ (式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよ

いアミノ；Vは酸素原子または硫黄原子）；

Z¹は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル、または置換されていてもよいシクロアルキレン；

5 A¹環は式：



(式中、R¹およびR²はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R³およびR⁴はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R⁵は水素原子または低級アルキル；QおよびWはそれぞれ独立して-O-、-S-、-N(R^F)- (式中、R^Fは水素原子または低級アルキル)、または-CH₂-；mは1、2、または3；破線(---)は結合の存在または不存在を表わす)で表わされる環；破線(---)は結合の存在または不存在を表わす；

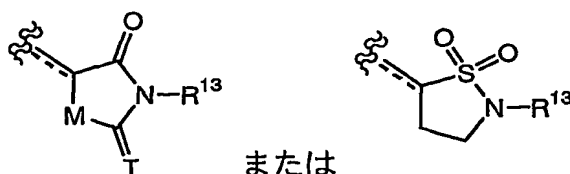
ただし、R¹⁰、R¹¹、R¹²は同時に水素原子ではなく、R¹⁰およびR¹¹がともに水素原子の場合はR¹²はフッ素原子ではなく、R¹⁰が水素原子の場合は、R¹¹およびR¹²はともにフッ素原子ではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物、に関する。

さらに詳しくは、以下に示す2)～21)に関する。

20 2) Y¹が-NHCO-、-CONH-、-NHCH₂-、-NHCO-CH=CH-、または-NHSO₂-である1)記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

3) Z¹がハロゲンまたは低級アルキルで置換されていてもよい1,4-フェニレンである1)または2)に記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

4) A¹環が式：



5 [式中、R¹³は水素原子または低級アルキル；Mは-S-、-O-、-N(R^E)-、または-CH₂-（式中、R^Eは水素原子または低級アルキル）；Tは酸素原子または硫黄原子；破線は結合の存在または不存在を表わす]である1)～3)のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

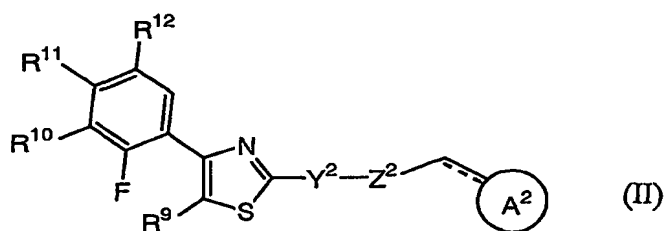
5) 破線が結合の存在を示す1)～4)のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

6) 血小板産生調節剤である1)～5)のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

7) 血小板産生を調節するための医薬を製造するための1)～5)のいずれかに記載の化合物の使用。

8) 1)～5)のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。

15 9) 一般式(II)：



[式中、R⁹は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノカルボニル；R¹⁰、R¹¹、およびR¹²はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていても

よいフェニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、

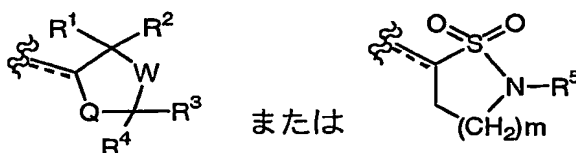
置換基群A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

Y^2 は $-NR^A CO-(CR^C R^D)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-V-$ 、 $-NR^A CO-CR^C=CR^D-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 15 $-(CH_2)_{0-2}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、 $-NR^A CSNR^A CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A CO-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A CONR^A NR^B CO-$ 、または $-N=C(-NR^A R^A)-NR^A CO-$ （式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいアミノ； V は酸素原子または硫黄原子）；

Z²は置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよい2, 5-ピリジンジイル、置換されていてもよい2, 5-チオフェンジイル、または置換されていてもよい2, 5-フランジイル；

A²環は式：



(式中、R¹およびR²はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R³およびR⁴はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R⁵は水素原子または低級アルキル；QおよびWはそれぞれ独立して-O-、-S-、-N(R^F)- (式中、R^Fは水素原子または低級アルキル)、または-CH₂-；mは1、
10 2、または3；破線(---)は結合の存在または不存在を表わす)で表わされる環；破線(---)は結合の存在または不存在を表わす；

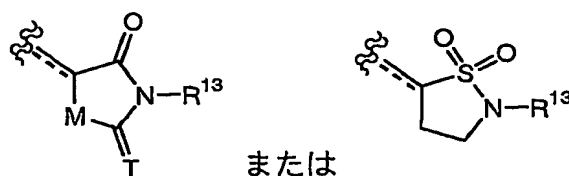
ただし、R¹⁰、R¹¹、R¹²は同時に水素原子ではなく、R¹⁰およびR¹¹がともに水素原子の場合はR¹²はフッ素原子ではなく、R¹⁰が水素原子の場合は、R¹¹およびR¹²はともにフッ素原子ではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれ
15 らの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10) Y²が-NHCO-、-CONH-、-NHCH₂-、-NHCO-CH=CH-、または-NHSO₂-である9)記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

11) Y²が-NHCO-である9)記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれ
20 らの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

12) Z²がハロゲンまたは低級アルキルで置換されていてもよい1, 4-フェニレンである9)～11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

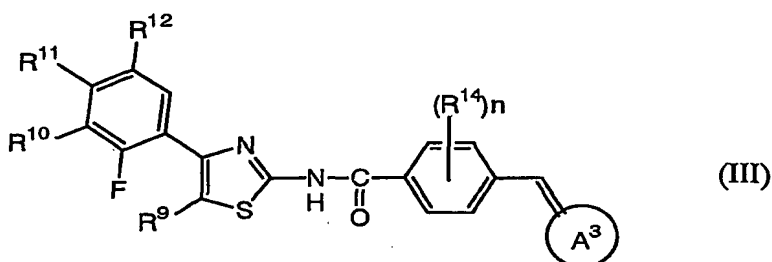
13) A²環が式：



[式中、 R^{13} は水素原子または低級アルキル；Mは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^E)-$ 、または $-CH_2-$ （式中、 R^E は水素原子または低級アルキル）；Tは酸素原子または硫黄原子；破線は結合の存在または不存在を表わす]である9)～12)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

14) 破線が結合の存在を示す9)～13)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15) 一般式(III)：



10

[式中、 R^9 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノカルボニル； R^{10} は置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基； R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハ

20

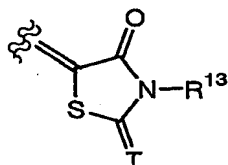
ロゲン、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基；

- 5 置換基群A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、
- 10 置換基群B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

R^{14} はそれぞれ独立して、低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、またはヒドロキシ；

- 15 n は0～2の整数；

A³環は式：



(式中、 R^{13} は水素原子または低級アルキル； T は酸素原子または硫黄原子)で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、

20 またはそれらの溶媒和物。

- 16) R^{10} が置換基群Aから選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアルキル、アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、または置換基群Bから選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニル； R^{11} が水素原子、ハロ低級アルキル、またはハロ低級アルキルオキシ；および R^{12} が水素原子またはフッ素原子である15)記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれら
- 25

の溶媒和物、

置換基群A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール。

10 17) 9) ~ 16) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
18) 9) ~ 16) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

19) 9) ~ 16) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。

15 20) 血小板産生を調節するための医薬を製造するための9) ~ 16) のいずれかに記載の化合物の使用。

21) 9) ~ 16) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。

20 本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。フッ素、塩素、および臭素が好ましい。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」とは、炭素原子数1~15の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノナニル、n-デカニル、n-ウン

デカニル、*n*-ドデカニル、*n*-トリデカニル、*n*-テトラデカニル、*n*-ペンタデカニル等が挙げられる。好ましくは、C1～C10アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1～C6アルキルが挙げられる。

- 5 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」とは、炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1～
- 10 C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1～C3アルキルが挙げられる。

- 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個である単環のシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロ
- 15 オクチルが挙げられる。好ましくはC3～C6シクロアルキルが挙げられる。

- 本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。鎖内に三重結合を有していてもよい。例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロ
- 20 ペニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アルキニルが挙げられる。

- 本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例え
- 25 ば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、種々のペンチニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アル

キニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリアル」とは、
単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、
5 2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリアル」が1または2以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、
ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例
10 えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-
ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げ
られる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環基」
15 なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む
非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環から誘導される1価の基を
包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、
ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリ
ジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、1
20 -ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、
ピペリジニル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジニル）、ピペラジニル（例えば、1-ピ
ペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル（例え
ば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリノ、3-モルホリニル）、
テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

25 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} における「非芳香族複素環基」としては、モルホリノ、ピ
ペラジノ、ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が好ましい。

置換基群Aにおける「非芳香族複素環基」としては、モルホリノ、ピペラジノ、ピペ

リジノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が好ましい。

置換基群Bにおける「非芳香族複素環基」としては、モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が好ましい。

- 5 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環基を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「アリアル」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリアルと可能な全ての位置で縮合していてもよい。ヘテロアリアルが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置
- 10 で結合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例えば、3-イソオキサゾリル）、オキサゾ
- 15 リル（例えば、2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル
- 20 （例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル）、インドリジニル（例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル）、イソインドリル（例えば、2-イソインドリル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、ブリニル（例えば、8-ブリニル）、キノリジニル（例えば、2-キノリジニル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、キノリル（例
- 25 えば、2-キノリル、5-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル）、ナフチリジニル（例えば、2-ナフチリジニル）、キノラニル（例えば、2-キノラニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、シンノリニル（例えば、3-シン

ノリニル)、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル)、カルバゾリル(例えば、2-カルバゾリル、4-カルバゾリル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル)、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル)、ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソオキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソオキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベンゾイソチアゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、
10 ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)等が挙げられる。

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} における「ヘテロアリール」としては、ピリジル、チエニル、フリル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル等が好ましい。

置換基群Aにおける「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジ
15 ル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル等が好ましい。

置換基群Bにおける「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル等が好ましい。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置
20 に前記「ヘテロアリール」が1または2以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チエニルメチル(例えば、2-チエニルメチル)、チエニルエチル(例えば、2-(チオフェン-2-イル)エチル)、フリルメチル(例えば、2-フリルメチル)、フリルエチル(例えば2-(フラン-2-イル)エチル)、ピロリルメチル(例えば、2-ピロリルメチル)、ピロリルエチル(例えば、2-(ピ
25 ロール-2-イル)エチル)、イミダゾリルメチル(例えば、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル)、イミダゾリルエチル(例えば、2-(イミダゾール-2-イル)エチル)、ピラゾリルメチル(例えば、3-ピラゾリルメチル)、ピラゾリルエ

チル（例えば、2-（ピラゾール-3-イル）エチル）、チアゾリルメチル（例えば、2-チアゾリルメチル）、チアゾリエチル（例えば、2-（チアゾール-2-イル）エチル）、イソチアゾリルメチル（例えば、3-イソチアゾリルメチル）、イソオキサゾリルメチル（例えば、3-イソオキサゾリルメチル）、オキサゾリルメチル（例えば、2-オキサゾリルメチル）、オキサゾリエチル（例えば、2-（オキサゾール-2-イル）エチル）、ピリジルメチル（例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル）、ピリジリエチル（例えば、2-ピリジリエチル）等が挙げられる。

本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」の2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは1, 4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、前記「ヘテロアリール」の2価基を意味する。例えば、チオフエンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフエンジイル、2, 5-フランジイル、2, 5-ピリジンジイル等が挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環ジイル」とは、前記「非芳香族複素環基」の2価基を意味する。例えば、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、ピラジンジイル等が挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキレン」とは、前記「シクロアルキル」の2価基を意味する。例えば、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ、n-ノナニルオキシ、n-デカニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソ

プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、
5 エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、
10 エチルオキシカルボニル、*n*-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*n*-ブチルオキシカルボニル、*t*-ブチルオキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「アリールオキシカルボニル」としては、フェニルオキシカルボニル、
1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

15 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」および「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。

20

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級アルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1~8個所、好ましくは1~5個所置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられ
25 る。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、ジフルオロエチルオキシ、トリフルオロエチルオキシ、ジクロ

ロエチルオキシ、トリクロロエチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

- 5 本明細書中、「低級アルキルシリル」としては、トリエチルシリル、モノブチルジメチルシリル等が挙げられる。

- 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換されていてもよいアミノ」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アリール」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前記「ヘテロアリールアルキル」、または前記「アシル」で1または2個所置換されいてもよいアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジェチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジェチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。
- 10
- 15

- 本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジェチルアミノカルボニル、ホルホルノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ホルホノカルボニルが挙げられる。
- 20

- 本明細書中、「置換されていてもよいウレイド」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アリール」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前記「ヘテロアリールアルキル」、または前記「アシル」で1または2個所以上置換されいてもよいウレイドを包含する。
- 25

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキリデン（例えば、エチリデン、プロピリデン

等)、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリーロキシ (例えば、フェニルオキシ)、アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ)、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、 $=N-O$ (ーアシル) 等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R^c および R^d における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ハロゲン、ハロ低級アルキル等が好ましい。

10 R^e 、 R^f 、および R^g における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲンが好ましい。

R^h における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキリデン (例えば、エチリデン、プロピリデン等) 等が好ましい。

15 本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキルオキシ」および「置換されていてもよい低級アルキルチオ」における置換基としては、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキリデン (例えば、エチリデン、プロピリデン等)、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリーロキシ (例えば、フェニルオキシ)、アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ)、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、 $=N-O$ (ーアシル) 等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。好ましくは、ハロゲン、低級

20

25 アルキルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルケニル」および「置換されていてもよ

- い低級アルキニル」における置換基としては、シクロアルキル、低級アルキリデン（例えば、エチリデン、プロピリデン等）、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、
- 5 置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリール、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキル、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。
- 10 本明細書中、「置換されていてもよいアリレン」、「置換されていてもよいヘテロアリレン」、「置換されていてもよい2,5-ピリジンジイル」、「置換されていてもよい2,5-チオフエンジイル」、「置換されていてもよい2,5-フランジイル」、「置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル」、「置換されていてもよいシクロアルキレン」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、
- 15 「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアラルキル」、および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」における置換基としては、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、
- 20 ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール（置換基としては、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルキルオキシ等）、置換されていてもよいヘテロアリール（置換基としては、ハロゲン、カルボキシ、アル
- 25 キル、アルキルオキシ等）、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、 $-N=N-$ （置換されていてもよいフェニル）、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。

これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

本明細書中、 $(\alpha)_{\beta-\gamma}$ は α が $\beta\sim\gamma$ 個存在することを意味する。例えば、 $(CR^C R^D)_{0-2}$ は $(CR^C R^D)$ が0～2個存在することを、 $(CH_2)_{0-2}$ は (CH_2) が0
5 ～2個存在することを、 $(CH_2)_{1-5}$ は (CH_2) が1～5個存在することを意味する。

本明細書中、「血小板産生調節剤」とは、血小板減少症（骨髄移植後の血小板減少、
化学療法後の血小板減少、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、難治性突発性血小板減少
10 性紫斑病等の後天性血小板減少症、トロンボポエチン欠損症等の先天性血小板減少
症）等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤を包含する。例えば、抗癌
剤の投与により血小板数が減少した場合には治療剤として、抗癌剤投与による血小板数
の減少が予測される場合には予防剤として使用することができる。

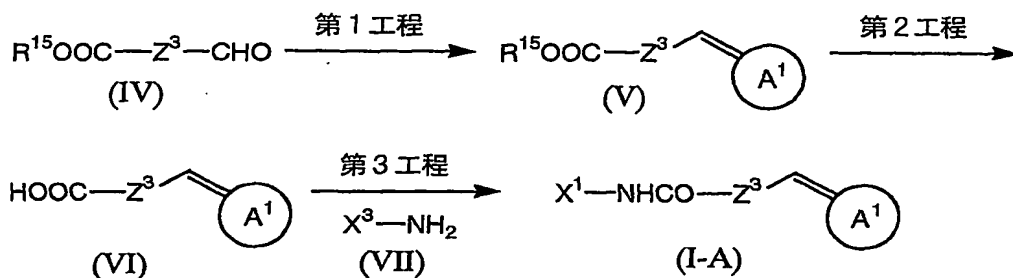
本明細書中、「血小板産生を調節する」とは、1) 抗癌剤の投与等により減少した血
小板数を増加させる、2) 抗癌剤の投与等により減少するであろう血小板数を維持させ
15 る、3) 抗癌剤の投与等による血小板数の減少度を低下させることを包含する。

トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物はトロンボポエチン受
容体作動剤を包含する。

発明を実施するための最良の形態

20 本発明化合物(I)は、以下のA法からC法、および類似の方法で合成することがで
きる。また、WO 97/05135およびWO 98/39737に記載の方法と同様の
反応を行うことによっても合成することができる。

(A法)



(式中、 A^1 および X^1 は前記と同意義、 Z^3 は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル、または置換されていてもよいシクロアルキレン、 R^{15} は低級アルキル)

5

(第1工程)

低級アルキルオキシカルボニルおよびアルデヒドを置換基として有する市販の Z^3 (化合物 (I V)) を出発原料として使用する。

化合物 (I V) は、以下に示す1) ~ 3) の方法により得ることもできる。1) 低級
 10 アルキルオキシカルボニルおよびカルボキシを置換基として有する化合物のカルボキ
 シをクロロ炭酸エチル等を用いて混合酸無水物へと導く。2) 通常行われる還元反応 (例
 えば水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元反応) により、アルキルオキシカルボニルお
 よびヒドロキシを有する化合物へと導く。3) 通常行われる酸化反応により (例えば、
 Swern酸化、Dess-Martin酸化等)、アルキルオキシカルボニルおよび
 15 アルデヒドを有する化合物 (I V) へと導く。

本工程は、アルデヒド誘導体 (I V) を2, 4-チアゾリジンジオン等と反応させる
 ことにより、ベンジリデン誘導体を得る工程である。化合物 (I V) をベンゼン、トル
 エン等の溶媒中、酢酸およびピペリジンを触媒の存在下、2, 4-チアゾリジンジオン
 等と加熱還流下で反応させることにより目的とする化合物を得ることができる (クネフ
 20 エネーゲル (Knoevenagel) 反応)。

生じた二重結合は、適切な段階で通常行われる還元反応 (例えば接触還元) により還
 元することができる。反応に支障をきたす置換基が存在する場合は、その基を Protective
 Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護

し、適当な段階で脱保護すればよい。

(第2工程)

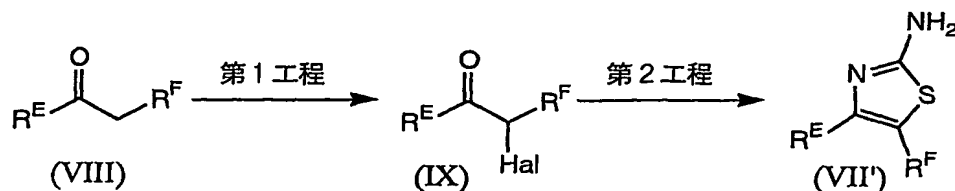
加水分解を行うことにより、アルキルオキシ誘導体をカルボン酸誘導体へ変換する工程である。通常の加水分解反応により行うことができる。例えば、化合物(V)を酢酸
5 中、塩酸等の存在下で反応させることによりカルボン酸誘導体(化合物(VI))を得ることができる。

(第3工程)

本工程は、カルボン酸誘導体(VI)とアミン誘導体(VII)を、活性エステル法、
酸クロリド法、混合酸無水物法等により反応させることにより、アミド誘導体(I-A)
10 を得る工程である。本工程は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中で行われる。活性エステル法では、1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、ジメチルアミノピリジン等と、ジシクロヘ
キシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ
ミド塩酸塩等を縮合剤として用いることにより行うことができる。酸クロリド法ではチ
15 オニルクロリドやオキサリルクロリドを試薬として遊離のカルボン酸を一旦酸クロリ
ドとすることにより行うことができる。混合酸無水物法では、カルボン酸にエチルクロ
ロホルメート、イソブチルクロロホルメート等を反応させ、混合酸無水物とすること
により行うことができる。反応には必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン等の塩基が
用いられる。

20

化合物(VII)は市販されている化合物を利用することができるが、以下に示す方
法によっても得ることができる。1) X^1 が置換されていてもよいアリールまたは置換
されていてもよいヘテロアリール等であり、かつ該置換基がアリールおよびヘテロアリ
ールであるような場合は、鈴木反応等を行うことにより、連続する2つの環を有する化
25 合物(VII)を得ることができる。2) X^1 が置換されていてもよいチアゾールであ
る場合は、下記の方法により化合物(VII')を得ることができる。



(R^{E} および R^{F} は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、または置換されていてもよいフェニル等、 Hal はハロゲン)

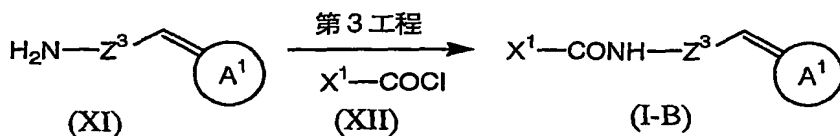
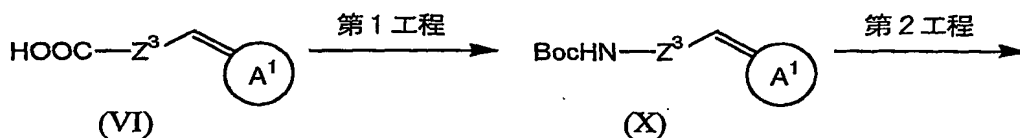
5 (第1工程)

ハロゲン化を行う工程である。通常行われるハロゲン化により行うことができる。例えば、メタノール-クロロホルムの混合溶媒中、臭素と反応させることによりブロム化することができる。

(第2工程)

- 10 チアゾール環を構築する工程である。例えば、メタノール等の溶媒中、チオウレアと反応させることにより、目的とするチアゾール誘導体(VII')を得ることができる。

(B法)



- 15 (式中、 A^1 、 X^1 、および Z^3 は前記と同意義、 Boc は t -ブチルオキシカルボニル)

(第1工程)

本工程は、カルボキシを Boc で保護されたアミノに変換する工程である。例えば、カルボキシを有する化合物(IV)をジメチルホルムアミド、トルエン、エーテル、ジオキサン等の溶媒中、 t -ブタノールおよびトリエチルアミン等の塩基の存在下、ジフ

エニルホスホリルアジドと反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

(第2工程)

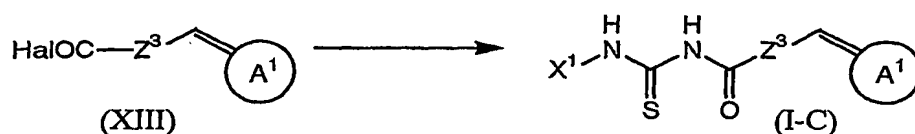
本工程はB o cの脱保護を行う工程である。Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で行うことができる。例えば、化合物(X)をトリフルオロ酢酸で処理することにより目的とする脱保護体(X I)を得ることができる。

(第3工程)

A法第3工程に記載の方法と同様の方法で行うことができる。

10

(C法)



(式中、A¹、X¹、Z³、およびHalは前記と同意義)

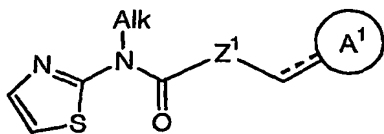
本工程は、A法に記載されている化合物(V I)の酸ハロゲン化物(X I I I)を、アンモニウムイソチオシアネートで処理し、前記の化合物(V I I)と反応させることにより目的とする化合物(I - C)へと導く工程である。

Y¹が-C O N H-、-N H C O-、および-N H C (=S) N H C (=O)-でない一般式(I)で表わされる化合物は、前記のA法~C法と同様の反応を行うことにより合成することができる。

20

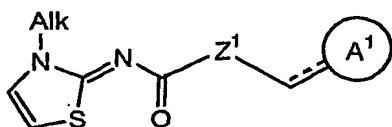
N-アルキル体は通常行われるアルキル化により行うことができる。

Y¹が-N (-アルキル)-C O-であり、X¹が置換されていてもよいチアゾール等である化合物：



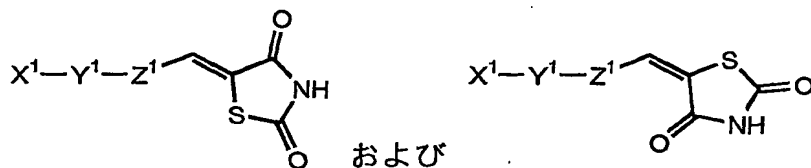
(A¹およびZ¹は前記と同意義、Alkは低級アルキル)

を合成する際のアシル化の条件によっては、以下に示す化合物を得る場合がある。



5 (A¹、Z¹、およびAlkは前記と同意義)

一般式(I)、(II)、および(III)において破線が結合の存在を示す場合は、シス体およびトランス体を包含する。例えば、A¹環がチアゾリジンジオンである場合は以下のようなシス体およびトランス体が存在する。



10 (式中、X¹、Y¹、およびZ¹は前記と同意義)

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

20

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体

であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。本発明化合物がカルボキシ基を有する場合は、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N*, *N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシ基を有する場合は、例えばヒドロキシ基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-\text{OCCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCO}(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{OCCOC}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{OCO}(\text{m-COONa-Ph})$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等が挙げられる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたトロンボポエチンアゴニスト活性を示し、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤（血小板産生調節剤）として使用しうる。また本発明化合物は、末梢血幹細胞放出促進剤、巨核球性白血病細胞の分化誘導剤、血小板ドナーの血小板増加剤等として使用することも

できる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその
5 剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じ
て混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処
理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成
人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20
10 mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれ
らにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

15 Me : メチル

Et : エチル

n-Pr : n-プロピル

i-Pr : イソプロピル

c-Pr : シクロプロピル

20 n-Bu : n-ブチル

i-Bu : イソブチル

sec-Bu : sec-ブチル

t-Bu : tert-ブチル

i-Bu : イソブチル

25 n-Pen : n-ペンチル

c-Pen : シクロペンチル

n-Hex : n-ヘキシル

c-Hex : シクロヘキシル

i-Hex : イソヘキシル

Ph : フェニル

Bn : ベンジル

5 Bz : ベンゾイル

Py : ピリジル

Th : チエニル

Ac : アセチル

Z : ベンジルオキシカルボニル

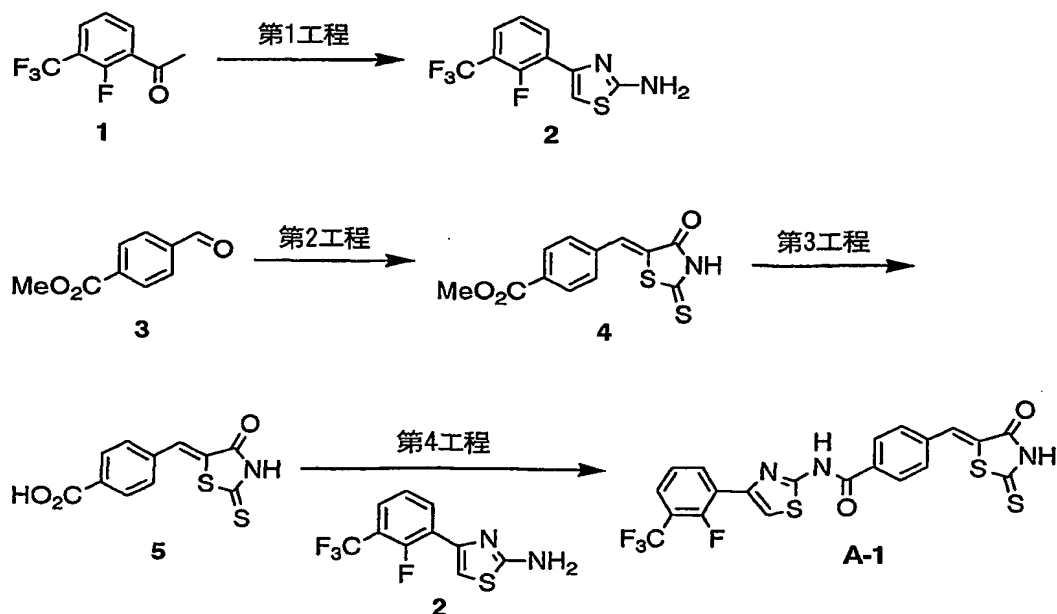
10 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

propargyl : プロパルギル、allyl : アリル、pyrazole : ピラゾール、pyrimidine : ピリミジン、piperidine : ピペリジン、methyl : メチル、cyclohexylmethyl : シクロヘキシルメチル

15 実施例

実施例 1 化合物(A-1)の調製



(第1工程)

2'-フルオロ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノン (1) (20.9 g) の 10% メタノール-クロロホルム溶液に、臭素 (5.26 ml) を加え臭素の色が消えるまで室温で攪拌した。溶媒を減圧溜去し、エタノールに再溶解し、チオウレア (7.71 g) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチル-飽和重曹水を加え有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を溜去した。カラムクロマトグラフィーにより精製の後、化合物(2)を 19.8 g 得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 8.22 - 8.28 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.14 (bs, 2H).

(第 2 工程)

10 テレフタルアルデヒド酸メチル(25 g)およびロダニン(23.3 g)をトルエンに溶かし、1mol/L ピペリジーン-トルエン溶液(6.2 ml)および 1mol/L 酢酸-トルエン溶液(6.2 ml)を加え、一夜間還流加熱した。冷却後生成した結晶を濾取し、化合物(4)を 34.6 g 得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) 13.18 (bs, 1H), 8.07 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (s, 1H), 3.88 (s, 1H).

15 (第 3 工程)

化合物(4) (34.6 g)をジオキサン(160 ml)、酢酸(250 ml)および 6mol/L 塩酸(88 ml)に懸濁させ、120°Cで 5 時間加熱還流した。水(350 ml)を加え、冷却後結晶をろ過し、化合物(5)を 30.0 g 得た。

20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 13.95 (bs, 1H), 13.24 (bs, 1H), 8.06 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (s, 1H).

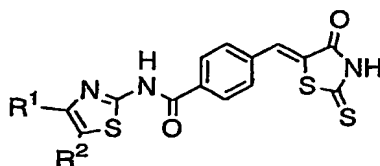
(第 4 工程)

化合物(5)(3 g)をジオキサン(20 ml)および塩化チオニル(10 ml)に 100°Cで加熱溶解した。溶媒を減圧溜去し、カルボン酸塩化物を得た。得られたカルボン酸塩化物は生成せずにそのまま用いた。カルボン酸塩化物(286 mg)、第 1 工程で合成した化合物(2) (368 mg)を 25 ジオキサン(50 ml)に溶解し、ピリジン(162 μl)を加え 2 時間 100°Cで加熱した。冷却後溶媒を減圧溜去し、残さにメタノール(6 ml)、水(2 ml)を加え生成した結晶を濾別した。DMF で再結晶して化合物(A-1)を 220 mg 得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 13.90 (bs, 1H), 13.02 (bs, 1H), 8.37 - 8.42 (m, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.75 - 7.81 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H).

化合物(A-2)～化合物(A-51)を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒
5 数を表 1 ～ 6 に示した。

表 1



| 化合物 No. | R ¹ | R ² | ¹ H-NMR (DMSO d-6) |
|---------|----------------|----------------|---|
| A-2 | | H | 13.95 (bs, 1H), 12.96 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.81 - 7.88 (m, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H) |
| A-3 | | H | 13.93 (bs, 1H), 12.91 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.90 - 6.99 (m, 2H), 3.82 (s, 3H) |
| A-4 | | H | 13.90 (bs, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.31 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 - 7.83 (m, 6H) |
| A-5 | | H | 13.91 (bs, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.70 - 7.71 (m, 2H), 7.29 - 7.48 (m, 2H) |
| A-6 | | H | 13.95 (bs, 1H), 12.96 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.05 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.70 - 7.65 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz) |
| A-7 | | H | 13.95 (bs, 1H), 12.91 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.99 (t, 1H, d = 8.4 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) |
| A-8 | | H | 13.96 (bs, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.21 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.80 - 7.66 (m, 8H), 7.53 - 7.39 (m, 3H) |
| A-9 | | Me | 13.93 (bs, 1H), 12.81 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.42 - 7.64 (m, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 2.30 (d, 3H, J = 1.9 Hz) |
| A-10 | | H | 13.94 (bs, 1H), 12.93 (bs, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 2H), 7.80 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 4H) |
| A-11 | | Me | 13.97 (bs, 1H), 12.88 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.84 - 7.92 (m, 2H), 7.74 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.53 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 2.35 (d, 3H, J = 1.8 Hz) |

表 2

| 化合物 No. | R ¹ | R ² | ¹ H-NMR (DMSO d-6) |
|---------|----------------|----------------|--|
| A-12 | | H | 13.95 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H, J = 6.7 Hz, 2.1 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, 8.9 Hz) |
| A-13 | | H | 13.96 (bs, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.11 (td, 1H, J = 7.3 Hz, 1.8 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.59 - 7.62 (m, 2H), 7.39 - 7.54 (m, 5H) |
| A-14 | | H | 13.96 (bs, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.09 (td, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 - 7.68 (m, 5H), 7.29 (t, 1H, J = 8.1 Hz) |
| A-15 | | H | 13.96 (bs, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 3.89 (s, 3H) |
| A-16 | | H | 13.98 (bs, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.93 (td, 1H, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 2.32 (d, 3H, J = 2.1 Hz) |
| A-17 | | H | 13.95 (bs, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.94 (dt, 1H, J = 7.3 Hz, 2.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.61 (qn, 2H, J = 7.3 Hz), 1.30 - 1.37 (m, 4H), 0.85 - 0.90 (m, 3H) |
| A-18 | | H | 13.95 (bs, 1H), 13.05 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.81 - 7.88 (m, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (dt, 1H, J = 9.1 Hz, 1.5 Hz) |
| A-19 | | H | 13.97 (bs, 1H), 13.03 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.40 - 7.66 (m, 7H), 7.30 - 7.47 (m, 1H) |
| A-20 | | H | 14.0 (bs, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.12 (td, 1H, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 3H), 7.48 (td, 1H, 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.43 - 7.31 (m, 3H) |
| A-21 | | H | 13.94 (bs, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.08 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.50 (s, 1H) |

表 3

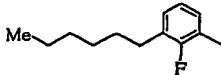
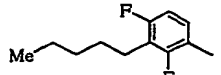
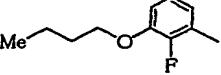
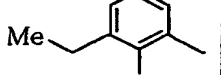
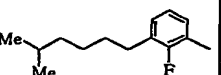
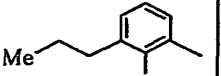
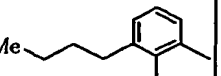
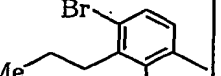
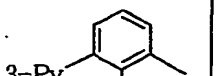
| 化合物 No. | R ¹ | R ² | ¹ H-NMR (DMSO d-6) |
|---------|---|----------------|--|
| A-22 |  | H | 13.98 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.94 (td, 1H, J = 7.5 Hz, 2.0 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.19 - 7.29 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 1.55 - 1.62 (m, 2H), 1.26 - 1.35 (m, 4H), 0.84 (m, 3H) |
| A-23 |  | H | 13.95 (bs, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 2.63 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.52 - 1.62 (m, 2H), 1.29 - 1.31 (m, 4H), 0.85 - 0.89 (m, 3H) |
| A-24 |  | H | 13.94 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 4.09 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.41 - 1.53 (m, 2H), 0.96 (d, 6H, J = 7.4 Hz) |
| A-25 |  | H | 13.91 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.94 (td, 1H, J = 7.5 Hz, 2.0 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.21 - 7.32 (m, 2H), 2.72 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 1.22 (t, 3H, J = 7.7 Hz) |
| A-26 |  | H | 13.94 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.94 (td, 1H, J = 7.7 Hz, 1.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.53 - 1.66 (m, 3H), 1.20 - 1.27 (m, 2H), 0.86 (d, 6H, J = 6.6 Hz) |
| A-27 |  | H | 13.90 (bs, 1H), 12.96 (s, 1H), 7.95 (td, 1H, J = 7.2 Hz, 2.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.63 (sext, 2H, J = 7.5 Hz), 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz) |
| A-28 |  | H | 13.98 (bs, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.94 (td, 1H, J = 7.2 Hz, 2.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.59 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 1.35 (sext, 2H, J = 7.5 Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz) |
| A-29 |  | H | 13.98 (bs, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 2.80 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.60 (sext, 2H, J = 7.5 Hz), 0.98 (t, 3H, J = 7.5 Hz) |
| A-30 |  | H | 13.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H, J = 4.5 Hz, 1.8 Hz), 8.56 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.18 (td, 1H, J = 7.5 Hz, 2.4 Hz), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, J = 7.5 Hz) |

表 4

| 化合物 No. | R ¹ | R ² | ¹ H-NMR (DMSO d-6) |
|---------|----------------|----------------|--|
| A-31 | | H | 13.98 (bs, 1H), 12.95 (s, H), 8.24 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.12 - 7.24 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.0 Hz) |
| A-32 | | H | 13.94 (bs, 1H), 12.94 (s, H), 8.24 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.93 (dt, 1H, J = 7.5 Hz, 2.0 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.19 - 7.30 (m, 2H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 1.45 - 1.50 (m, 2H), 0.97 (s, 9H) |
| A-33 | | H | 13.93 (bs, 1H), 12.95 (s, H), 8.25 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.95 (dt, 1H, J = 7.5 Hz, 2.2 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.17 - 7.32 (m, 7H), 2.89 - 2.31 (m, 4H) |
| A-34 | | H | 13.93 (bs, 1H), 12.95 (s, H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.97 (dt, 1H, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.17 - 7.34 (m, 7H), 4.06 (s, 2H) |
| A-35 | | H | 13.92 (bs, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.96 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 3.62 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.46 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.93 (2H, 6.6 Hz), 1.10 (t, 3H, J = 6.9 Hz) |
| A-36 | | H | 14.00(bs, 1H), 12.98(s, 1H), 8.25(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.94(m, 1H), 7.78(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.74(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.28(t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.30(sept, 1H, J = 7.0 Hz), 1.27(d, 6H, J = 7.0 Hz) |
| A-37 | | H | 14.00(bs, 1H), 12.97(s, 1H), 8.24(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.94(m, 1H), 7.76(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.70(s, 1H), 7.62(d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.32(m, 1H), 7.26(t, 1H, J = 7.6 Hz), 2.92(m, 1H), 1.20-1.90(m, 10H) |
| A-38 | | H | 14.00(bs, 1H), 12.98(s, 1H), 8.25(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.94(m, 1H), 7.77(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.73(s, 1H), 7.62(d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.34(m, 1H), 7.26(t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.30(m, 1H), 1.50-2.10(m, 8H) |
| A-39 | | H | 13.94(bs, 1H), 12.98(s, 1H), 8.25(d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.99(m, 1H), 7.77(d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73(s, 1H), 7.71(d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.46(m, 1H), 7.30(t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.30(bs, 1H), 4.68(d, 1H, J = 6.4 Hz), 1.90(m, 1H), 0.90(d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.84(d, 3H, J = 6.7 Hz) |

表 5

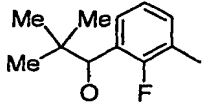
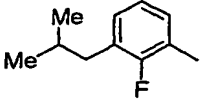
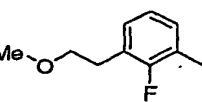
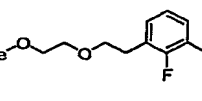
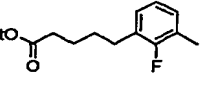
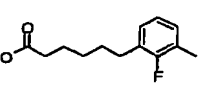
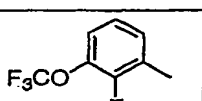
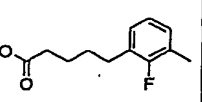
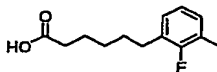
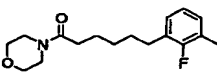

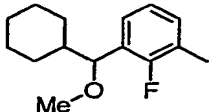
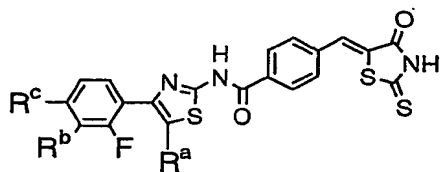
| 化合物 No. | R ¹ | R ² | ¹ H-NMR (DMSO d-6) |
|---------|---|----------------|---|
| A-40 |  | H | 13.98(bs, 1H), 12.97(s, 1H), 8.25(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.99(m, 1H), 7.77(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.73(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.45(m, 1H), 7.30(t, 1H, J = 7.5 Hz), 5.34(bs, 1H), 4.71(s, 1H), 0.90(s, 9H) |
| A-41 |  | H | 13.99(bs, 1H), 12.97(s, 1H), 8.25(d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.96(m, 1H), 7.77(d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.73(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.20-7.30(m, 2H), 2.57(d, 2H, J = 7.6 Hz), 1.92(m, 1H), 0.90(d, 6H, J = 6.4 Hz) |
| A-42 |  | H | 13.97(bs, 1H), 12.97(bs, 1H), 8.25(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.97(dt, 1H, J = 1.8, 7.5Hz), 7.76(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.72(s, 1H), 7.62(d, 1H, J = 2.4Hz), 7.32(dt, 1H, J = 1.8, 7.5Hz), 7.24(t, 1H, J = 7.5Hz), 3.59(t, 2H, J = 6.9Hz), 3.27(s, 3H), 2.93(t, 2H, J = 6.9Hz) |
| A-43 |  | H | 13.93(bs, 1H), 12.96(s, 1H), 8.25(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.97(1H, dt, J = 1.8, 7.8Hz), 7.77(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.72(s, 1H), 7.62(d, 1H, J = 2.4Hz), 7.34(dt, 1H, J = 1.8, 7.2Hz), 7.24(t, 1H, J = 7.8Hz), 3.66(t, 2H, J = 6.9Hz), 3.52-3.56(m, 2H), 3.41-3.44(m, 2H), 3.23(s, 3H), 2.93(t, 2H, J = 6.9Hz) |
| A-44 |  | H | 13.94 (bs, 1H), 12.96 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.20 - 7.30 (s, 1H), 4.04 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 2.32 - 2.36 (m, 2H), 1.59 - 1.61 (m, 4H), 1.17 (t, 3H, J = 7.8 Hz) |
| A-45 |  | H | 13.95 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.91 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.19 - 7.30 (s, 1H), 4.03 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.68 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.29 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.53 - 1.66 (m, 4H), 1.31 - 1.39 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, J = 7.0 Hz) |
| A-46 |  | H | 13.98 (bs, 1H), 13.03 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.09 - 8.15 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H) |
| A-47 |  | H | 13.98 (bs, 1H), 12.96 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.95 (dt, 1H, J = 5.0 Hz, 20 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.27 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.56 - 1.63 (m, 4H) |

表 6

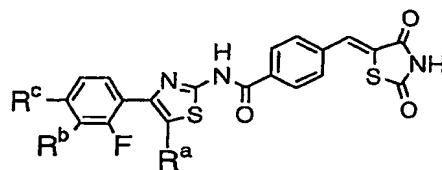
| 化合物 No. | R ¹ | R ² | ¹ H-NMR (DMSO d-6) |
|---------|--|----------------|---|
| A-48 |  | H | 13.98 (bs, 1H), 12.97 (bs, 1H), 12.02 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.91 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.22 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.50 - 1.60 (m, 4H), 1.31 - 1.39 (m, 2H) |
| A-49 |  | H | 13.97 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.91 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 3.50 - 3.56 (m, 2H), 3.40 - 3.43 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.30 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.49 - 1.64 (m, 4H), 1.30 - 1.39 (m, 2H) |
| A-50 |  | H | 13.97 (bs, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.04 (m, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 4.29 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.17 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 0.96 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.80 (d, 3H, J = 6.9 Hz) |
| A-51 |  | H | 13.99 (bs, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.28 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 8.04 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 4.32 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.15 (s, 3H), 0.98 - 1.96 (m, 11H) |

上記の方法と同様の反応を行うことにより、一般式 (XIV) および (XV) において、各置換基が以下に示す組み合わせである化合物を合成することができる。



(XIV)

および



(XV)

- (式中、 R^a は水素原子、フッ素原子、またはメチル； R^b は水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル、エチル、 n -プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 n -ペンチル、シクロペンチル、 n -ヘキシル、シクロヘキシル、ヒドロキシ、メチルオキシ、エチルオキシ、 n -プロピルオキシ、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-カルボキシフェニル、ベンジル、4-フルオロベンジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、ピラゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、4-ジメチルアミノカルボニルブチル、5-ジメチルアミノカルボニルペンチル、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、エチルオキシエチル、メチルオキシエチルオキシエチル、メチルオキシエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ジメチルアミノ、ピペリジン-4-イル-メチル、またはシクロヘキシルメチル； R^c は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、またはトリフルオロメチル)

(R^a , R^b , R^c) = (B-1, H, H, H), (B-2, H, H, Cl), (B-3, H, H, F), (B-4, H, H, CF_3), (B-5, H, H, Br), (B-6, H, H, Me), (B-7, H, F, H), (B-8, H, F, Cl), (B-9, H, F, F), (B-10, H, F, CF_3), (B-11, H, F, Br), (B-12, H, F, Me), (B-13, H, Cl, H), (B-14, H, Cl, Cl), (B-15, H, Cl, F), (B-16, H, Cl, CF_3), (B-17, H, Cl, Br), (B-18, H, Cl, Me), (B-19, H, Me, H), (B-20, H, Me, Cl), (B-21, H, Me, F),

(B-22, H, Me, CF₃), (B-23, H, Me, Br), (B-24, H, Me, Me), (B-25, H, Et, H), (B-26, H, Et, Cl),
(B-27, H, Et, F), (B-28, H, Et, CF₃), (B-29, H, Et, Br), (B-30, H, Et, Me), (B-31, H, n-Pr, H),
(B-32, H, n-Pr, Cl), (B-33, H, n-Pr, F), (B-34, H, n-Pr, CF₃), (B-35, H, n-Pr, Br), (B-36, H, n-Pr,
Me), (B-37, H, c-Pr, H), (B-38, H, c-Pr, Cl), (B-39, H, c-Pr, F), (B-40, H, c-Pr, CF₃), (B-41, H,
5 c-Pr, Br), (B-42, H, c-Pr, Me), (B-43, H, i-Pr, H), (B-44, H, i-Pr, Cl), (B-45, H, i-Pr, F), (B-46,
H, i-Pr, CF₃), (B-47, H, i-Pr, Br), (B-48, H, i-Pr, Me), (B-49, H, n-Bu, H), (B-50, H, n-Bu, Cl),
(B-51, H, n-Bu, F), (B-52, H, n-Bu, CF₃), (B-53, H, n-Bu, Br), (B-54, H, n-Bu, Me), (B-55, H,
i-Bu, H), (B-56, H, i-Bu, Cl), (B-57, H, i-Bu, F), (B-58, H, i-Bu, CF₃), (B-59, H, i-Bu, Br), (B-
60, H, i-Bu, Me), (B-61, H, sec-Bu, H), (B-62, H, sec-Bu, Cl), (B-63, H, sec-Bu, F), (B-64, H,
10 sec-Bu, CF₃), (B-65, H, sec-Bu, Br), (B-66, H, sec-Bu, Me), (B-67, H, n-Pen, H), (B-68, H, n-
Pen, Cl), (B-69, H, n-Pen, F), (B-70, H, n-Pen, CF₃), (B-71, H, n-Pen, Br), (B-72, H, n-Pen,
Me), (B-73, H, c-Pen, H), (B-74, H, c-Pen, Cl), (B-75, H, c-Pen, F), (B-76, H, c-Pen, CF₃), (B-
77, H, c-Pen, Br), (B-78, H, c-Pen, Me), (B-79, H, n-Hex, H), (B-80, H, n-Hex, Cl), (B-81, H,
n-Hex, F), (B-82, H, n-Hex, CF₃), (B-83, H, n-Hex, Br), (B-84, H, n-Hex, Me), (B-85, H, c-Hex,
15 H), (B-86, H, c-Hex, Cl), (B-87, H, c-Hex, F), (B-88, H, c-Hex, CF₃), (B-89, H, c-Hex, Br),
(B-90, H, c-Hex, Me), (B-91, H, OH, H), (B-92, H, OH, Cl), (B-93, H, OH, F), (B-94, H, OH,
CF₃), (B-95, H, OH, Br), (B-96, H, OH, Me), (B-97, H, MeO, H), (B-98, H, MeO, Cl), (B-99, H,
MeO, F), (B-100, H, MeO, CF₃), (B-101, H, MeO, Br), (B-102, H, MeO, Me), (B-103, H, EtO,
H), (B-104, H, EtO, Cl), (B-105, H, EtO, F), (B-106, H, EtO, CF₃), (B-107, H, EtO, Br), (B-108,
20 H, EtO, Me), (B-109, H, n-PrO, H), (B-110, H, n-PrO, Cl), (B-111, H, n-PrO, F), (B-112, H, n-
PrO, CF₃), (B-113, H, n-PrO, Br), (B-114, H, n-PrO, Me), (B-115, H, PhO, H), (B-116, H, PhO,
Cl), (B-117, H, PhO, F), (B-118, H, PhO, CF₃), (B-119, H, PhO, Br), (B-120, H, PhO, Me), (B-
121, H, BnO, H), (B-122, H, BnO, Cl), (B-123, H, BnO, F), (B-124, H, BnO, CF₃), (B-125, H,
BnO, Br), (B-126, H, BnO, Me), (B-127, H, PhCH₂CH₂O, H), (B-128, H, PhCH₂CH₂O, Cl), (B-
25 129, H, PhCH₂CH₂O, F), (B-130, H, PhCH₂CH₂O, CF₃), (B-131, H, PhCH₂CH₂O, Br), (B-132,
H, PhCH₂CH₂O, Me), (B-133, H, CF₃, H), (B-134, H, CF₃, Cl), (B-135, H, CF₃, F), (B-136, H,
CF₃, CF₃), (B-137, H, CF₃, Br), (B-138, H, CF₃, Me), (B-139, H, CF₃O, H), (B-140, H, CF₃O,

Cl), (B-141, H, CF₃O, F), (B-142, H, CF₃O, CF₃), (B-143, H, CF₃O, Br), (B-144, H, CF₃O, Me),
(B-145, H, Ph, H), (B-146, H, Ph, Cl), (B-147, H, Ph, F), (B-148, H, Ph, CF₃), (B-149, H, Ph,
Br), (B-150, H, Ph, Me), (B-151, H, 4-F-Ph, H), (B-152, H, 4-F-Ph, Cl), (B-153, H, 4-F-Ph, F),
(B-154, H, 4-F-Ph, CF₃), (B-155, H, 4-F-Ph, Br), (B-156, H, 4-F-Ph, Me), (B-157, H, 4-CF₃-Ph,
5 H), (B-158, H, 4-CF₃-Ph, Cl), (B-159, H, 4-CF₃-Ph, F), (B-160, H, 4-CF₃-Ph, CF₃), (B-161, H,
4-CF₃-Ph, Br), (B-162, H, 4-CF₃-Ph, Me), (B-163, H, 4-(Me)₂N-Ph, H), (B-164, H, 4-(Me)₂N-
Ph, Cl), (B-165, H, 4-(Me)₂N-Ph, F), (B-166, H, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (B-167, H, 4-(Me)₂N-Ph,
Br), (B-168, H, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (B-169, H, 4-OH-Ph, H), (B-170, H, 4-OH-Ph, Cl), (B-171,
H, 4-OH-Ph, F), (B-172, H, 4-OH-Ph, CF₃), (B-173, H, 4-OH-Ph, Br), (B-174, H, 4-OH-Ph,
10 Me), (B-175, H, 3,4-di-F-Ph, H), (B-176, H, 3,4-di-F-Ph, Cl), (B-177, H, 3,4-di-F-Ph, F), (B-
178, H, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (B-179, H, 3,4-di-F-Ph, Br), (B-180, H, 3,4-di-F-Ph, Me), (B-181, H,
4-COOH-Ph, H), (B-182, H, 4-COOH-Ph, Cl), (B-183, H, 4-COOH-Ph, F), (B-184, H, 4-
COOH-Ph, CF₃), (B-185, H, 4-COOH-Ph, Br), (B-186, H, 4-COOH-Ph, Me), (B-187, H, Bn, H),
(B-188, H, Bn, Cl), (B-189, H, Bn, F), (B-190, H, Bn, CF₃), (B-191, H, Bn, Br), (B-192, H, Bn,
15 Me), (B-193, H, 4-F-Bn, H), (B-194, H, 4-F-Bn, Cl), (B-195, H, 4-F-Bn, F), (B-196, H, 4-F-Bn,
CF₃), (B-197, H, 4-F-Bn, Br), (B-198, H, 4-F-Bn, Me), (B-199, H, 2-Py, H), (B-200, H, 2-Py,
Cl), (B-201, H, 2-Py, F), (B-202, H, 2-Py, CF₃), (B-203, H, 2-Py, Br), (B-204, H, 2-Py, Me),
(B-205, H, 3-Py, H), (B-206, H, 3-Py, Cl), (B-207, H, 3-Py, F), (B-208, H, 3-Py, CF₃), (B-209,
H, 3-Py, Br), (B-210, H, 3-Py, Me), (B-211, H, 4-Py, H), (B-212, H, 4-Py, Cl), (B-213, H, 4-Py,
20 F), (B-214, H, 4-Py, CF₃), (B-215, H, 4-Py, Br), (B-216, H, 4-Py, Me), (B-217, H, 2-Th, H),
(B-218, H, 2-Th, Cl), (B-219, H, 2-Th, F), (B-220, H, 2-Th, CF₃), (B-221, H, 2-Th, Br), (B-222,
H, 2-Th, Me), (B-223, H, 3-Th, H), (B-224, H, 3-Th, Cl), (B-225, H, 3-Th, F), (B-226, H, 3-Th,
CF₃), (B-227, H, 3-Th, Br), (B-228, H, 3-Th, Me), (B-229, H, Pyrazol-2-yl, H), (B-230, H,
Pyrazol-2-yl, Cl), (B-231, H, Pyrazol-2-yl, F), (B-232, H, Pyrazol-2-yl, CF₃), (B-233, H,
25 Pyrazol-2-yl, Br), (B-234, H, Pyrazol-2-yl, Me), (B-235, H, Pyrazol-3-yl, H), (B-236, H,
Pyrazol-3-yl, Cl), (B-237, H, Pyrazol-3-yl, F), (B-238, H, Pyrazol-3-yl, CF₃), (B-239, H,
Pyrazol-3-yl, Br), (B-240, H, Pyrazol-3-yl, Me), (B-241, H, pyrimidin-2-yl, H), (B-242, H,

pyrimidin-2-yl, Cl), (B-243, H, pyrimidin-2-yl, F), (B-244, H, pyrimidin-2-yl, CF₃), (B-245, H, pyrimidin-2-yl, Br), (B-246, H, pyrimidin-2-yl, Me), (B-247, H, pyrimidin-4-yl, H), (B-248, H, pyrimidin-4-yl, Cl), (B-249, H, pyrimidin-4-yl, F), (B-250, H, pyrimidin-4-yl, CF₃), (B-251, H, pyrimidin-4-yl, Br), (B-252, H, pyrimidin-4-yl, Me), (B-253, H, pyrimidin-5-yl, H), (B-254, H, pyrimidin-5-yl, Cl), (B-255, H, pyrimidin-5-yl, F), (B-256, H, pyrimidin-5-yl, CF₃), (B-257, H, pyrimidin-5-yl, Br), (B-258, H, pyrimidin-5-yl, Me), (B-259, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (B-260, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (B-261, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (B-262, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-263, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (B-264, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (B-265, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-266, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-267, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-268, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-269, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-270, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-271, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-272, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-273, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-274, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-275, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-276, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-277, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-278, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-279, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-280, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-281, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-282, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-283, H, MeOCH₂, H), (B-284, H, MeOCH₂, Cl), (B-285, H, MeOCH₂, F), (B-286, H, MeOCH₂, CF₃), (B-287, H, MeOCH₂, Br), (B-288, H, MeOCH₂, Me), (B-289, H, EtOCH₂, H), (B-290, H, EtOCH₂, Cl), (B-291, H, EtOCH₂, F), (B-292, H, EtOCH₂, CF₃), (B-293, H, EtOCH₂, Br), (B-294, H, EtOCH₂, Me), (B-295, H, EtOCH₂CH₂, H), (B-296, H, EtOCH₂CH₂, Cl), (B-297, H, EtOCH₂CH₂, F), (B-298, H, EtOCH₂CH₂, CF₃), (B-299, H, EtOCH₂CH₂, Br), (B-300, H, EtOCH₂CH₂, Me), (B-301, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (B-302, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (B-303, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (B-304, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (B-305, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (B-306, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (B-307, H, MeOCH₂CH₂, H), (B-308, H, MeOCH₂CH₂, Cl), (B-309, H, MeOCH₂CH₂, F), (B-310, H, MeOCH₂CH₂, CF₃), (B-311, H, MeOCH₂CH₂, Br), (B-312, H, MeOCH₂CH₂, Me), (B-313, H, HOCH₂, H), (B-314, H,

- HOCH₂, Cl), (B-315, H, HOCH₂, F), (B-316, H, HOCH₂, CF₃), (B-317, H, HOCH₂, Br), (B-318, H, HOCH₂, Me), (B-319, H, HOCH₂CH₂, H), (B-320, H, HOCH₂CH₂, Cl), (B-321, H, HOCH₂CH₂, F), (B-322, H, HOCH₂CH₂, CF₃), (B-323, H, HOCH₂CH₂, Br), (B-324, H, HOCH₂CH₂, Me), (B-325, H, HOCH₂CH₂CH₂, H), (B-326, H, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (B-327, H, HOCH₂CH₂CH₂, F), (B-328, H, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-329, H, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (B-330, H, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (B-331, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-332, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-333, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-334, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-335, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-336, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-337, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-338, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-339, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-340, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-341, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-342, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-343, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (B-344, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (B-345, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (B-346, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (B-347, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (B-348, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (B-349, H, (Me)₂N, H), (B-350, H, (Me)₂N, Cl), (B-351, H, (Me)₂N, F), (B-352, H, (Me)₂N, CF₃), (B-353, H, (Me)₂N, Br), (B-354, H, (Me)₂N, Me), (B-355, H, piperidin-4-yl-methyl, H), (B-356, H, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (B-357, H, piperidin-4-yl-methyl, F), (B-358, H, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (B-359, H, piperidin-4-yl-methyl, Br), (B-360, H, piperidin-4-yl-methyl, Me), (B-361, H, cyclohexylmethyl, H), (B-362, H, cyclohexylmethyl, Cl), (B-363, H, cyclohexylmethyl, F), (B-364, H, cyclohexylmethyl, CF₃), (B-365, H, cyclohexylmethyl, Br), (B-366, H, cyclohexylmethyl, Me), (B-367, F, H, H), (B-368, F, H, Cl), (B-369, F, H, F), (B-370, F, H, CF₃), (B-371, F, H, Br), (B-372, F, H, Me), (B-373, F, F, H), (B-374, F, F, Cl), (B-375, F, F, F), (B-376, F, F, CF₃), (B-377, F, F, Br), (B-378, F, F, Me), (B-379, F, Cl, H), (B-380, F, Cl, Cl), (B-381, F, Cl, F), (B-382, F, Cl, CF₃), (B-383, F, Cl, Br), (B-384, F, Cl, Me), (B-385, F, Me, H), (B-386, F, Me, Cl), (B-387, F, Me, F), (B-388, F, Me, CF₃), (B-389, F, Me, Br), (B-390, F, Me, Me), (B-391, F, Et, H), (B-392, F, Et, Cl), (B-393, F, Et, F), (B-394, F, Et, CF₃), (B-395, F, Et, Br), (B-396, F, Et, Me), (B-397, F, n-Pr, H), (B-398, F, n-Pr, Cl), (B-399, F, n-Pr, F), (B-400, F,

n-Pr, CF₃), (B-401, F, n-Pr, Br), (B-402, F, n-Pr, Me), (B-403, F, c-Pr, H), (B-404, F, c-Pr, Cl),
(B-405, F, c-Pr, F), (B-406, F, c-Pr, CF₃), (B-407, F, c-Pr, Br), (B-408, F, c-Pr, Me), (B-409, F,
i-Pr, H), (B-410, F, i-Pr, Cl), (B-411, F, i-Pr, F), (B-412, F, i-Pr, CF₃), (B-413, F, i-Pr, Br), (B-
414, F, i-Pr, Me), (B-415, F, n-Bu, H), (B-416, F, n-Bu, Cl), (B-417, F, n-Bu, F), (B-418, F, n-
5 Bu, CF₃), (B-419, F, n-Bu, Br), (B-420, F, n-Bu, Me), (B-421, F, i-Bu, H), (B-422, F, i-Bu, Cl),
(B-423, F, i-Bu, F), (B-424, F, i-Bu, CF₃), (B-425, F, i-Bu, Br), (B-426, F, i-Bu, Me), (B-427, F,
sec-Bu, H), (B-428, F, sec-Bu, Cl), (B-429, F, sec-Bu, F), (B-430, F, sec-Bu, CF₃), (B-431, F,
sec-Bu, Br), (B-432, F, sec-Bu, Me), (B-433, F, n-Pen, H), (B-434, F, n-Pen, Cl), (B-435, F, n-
Pen, F), (B-436, F, n-Pen, CF₃), (B-437, F, n-Pen, Br), (B-438, F, n-Pen, Me), (B-439, F, c-Pen,
10 H), (B-440, F, c-Pen, Cl), (B-441, F, c-Pen, F), (B-442, F, c-Pen, CF₃), (B-443, F, c-Pen, Br),
(B-444, F, c-Pen, Me), (B-445, F, n-Hex, H), (B-446, F, n-Hex, Cl), (B-447, F, n-Hex, F), (B-
448, F, n-Hex, CF₃), (B-449, F, n-Hex, Br), (B-450, F, n-Hex, Me), (B-451, F, c-Hex, H), (B-
452, F, c-Hex, Cl), (B-453, F, c-Hex, F), (B-454, F, c-Hex, CF₃), (B-455, F, c-Hex, Br), (B-456,
F, c-Hex, Me), (B-457, F, OH, H), (B-458, F, OH, Cl), (B-459, F, OH, F), (B-460, F, OH, CF₃),
15 (B-461, F, OH, Br), (B-462, F, OH, Me), (B-463, F, MeO, H), (B-464, F, MeO, Cl), (B-465, F,
MeO, F), (B-466, F, MeO, CF₃), (B-467, F, MeO, Br), (B-468, F, MeO, Me), (B-469, F, EtO, H),
(B-470, F, EtO, Cl), (B-471, F, EtO, F), (B-472, F, EtO, CF₃), (B-473, F, EtO, Br), (B-474, F,
EtO, Me), (B-475, F, n-PrO, H), (B-476, F, n-PrO, Cl), (B-477, F, n-PrO, F), (B-478, F, n-PrO,
CF₃), (B-479, F, n-PrO, Br), (B-480, F, n-PrO, Me), (B-481, F, PhO, H), (B-482, F, PhO, Cl),
20 (B-483, F, PhO, F), (B-484, F, PhO, CF₃), (B-485, F, PhO, Br), (B-486, F, PhO, Me), (B-487, F,
BnO, H), (B-488, F, BnO, Cl), (B-489, F, BnO, F), (B-490, F, BnO, CF₃), (B-491, F, BnO, Br),
(B-492, F, BnO, Me), (B-493, F, PhCH₂CH₂O, H), (B-494, F, PhCH₂CH₂O, Cl), (B-495, F,
PhCH₂CH₂O, F), (B-496, F, PhCH₂CH₂O, CF₃), (B-497, F, PhCH₂CH₂O, Br), (B-498, F,
PhCH₂CH₂O, Me), (B-499, F, CF₃, H), (B-500, F, CF₃, Cl), (B-501, F, CF₃, F), (B-502, F, CF₃,
25 CF₃), (B-503, F, CF₃, Br), (B-504, F, CF₃, Me), (B-505, F, CF₃O, H), (B-506, F, CF₃O, Cl), (B-
507, F, CF₃O, F), (B-508, F, CF₃O, CF₃), (B-509, F, CF₃O, Br), (B-510, F, CF₃O, Me), (B-511,
F, Ph, H), (B-512, F, Ph, Cl), (B-513, F, Ph, F), (B-514, F, Ph, CF₃), (B-515, F, Ph, Br), (B-516,

F, Ph, Me), (B-517, F, 4-F-Ph, H), (B-518, F, 4-F-Ph, Cl), (B-519, F, 4-F-Ph, F), (B-520, F, 4-F-Ph, CF₃), (B-521, F, 4-F-Ph, Br), (B-522, F, 4-F-Ph, Me), (B-523, F, 4-CF₃-Ph, H), (B-524, F, 4-CF₃-Ph, Cl), (B-525, F, 4-CF₃-Ph, F), (B-526, F, 4-CF₃-Ph, CF₃), (B-527, F, 4-CF₃-Ph, Br), (B-528, F, 4-CF₃-Ph, Me), (B-529, F, 4-(Me)₂N-Ph, H), (B-530, F, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (B-531, F, 4-(Me)₂N-Ph, F), (B-532, F, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (B-533, F, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (B-534, F, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (B-535, F, 4-OH-Ph, H), (B-536, F, 4-OH-Ph, Cl), (B-537, F, 4-OH-Ph, F), (B-538, F, 4-OH-Ph, CF₃), (B-539, F, 4-OH-Ph, Br), (B-540, F, 4-OH-Ph, Me), (B-541, F, 3,4-di-F-Ph, H), (B-542, F, 3,4-di-F-Ph, Cl), (B-543, F, 3,4-di-F-Ph, F), (B-544, F, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (B-545, F, 3,4-di-F-Ph, Br), (B-546, F, 3,4-di-F-Ph, Me), (B-547, F, 4-COOH-Ph, H), (B-548, F, 4-COOH-Ph, Cl), (B-549, F, 4-COOH-Ph, F), (B-550, F, 4-COOH-Ph, CF₃), (B-551, F, 4-COOH-Ph, Br), (B-552, F, 4-COOH-Ph, Me), (B-553, F, Bn, H), (B-554, F, Bn, Cl), (B-555, F, Bn, F), (B-556, F, Bn, CF₃), (B-557, F, Bn, Br), (B-558, F, Bn, Me), (B-559, F, 4-F-Bn, H), (B-560, F, 4-F-Bn, Cl), (B-561, F, 4-F-Bn, F), (B-562, F, 4-F-Bn, CF₃), (B-563, F, 4-F-Bn, Br), (B-564, F, 4-F-Bn, Me), (B-565, F, 2-Py, H), (B-566, F, 2-Py, Cl), (B-567, F, 2-Py, F), (B-568, F, 2-Py, CF₃), (B-569, F, 2-Py, Br), (B-570, F, 2-Py, Me), (B-571, F, 3-Py, H), (B-572, F, 3-Py, Cl), (B-573, F, 3-Py, F), (B-574, F, 3-Py, CF₃), (B-575, F, 3-Py, Br), (B-576, F, 3-Py, Me), (B-577, F, 4-Py, H), (B-578, F, 4-Py, Cl), (B-579, F, 4-Py, F), (B-580, F, 4-Py, CF₃), (B-581, F, 4-Py, Br), (B-582, F, 4-Py, Me), (B-583, F, 2-Th, H), (B-584, F, 2-Th, Cl), (B-585, F, 2-Th, F), (B-586, F, 2-Th, CF₃), (B-587, F, 2-Th, Br), (B-588, F, 2-Th, Me), (B-589, F, 3-Th, H), (B-590, F, 3-Th, Cl), (B-591, F, 3-Th, F), (B-592, F, 3-Th, CF₃), (B-593, F, 3-Th, Br), (B-594, F, 3-Th, Me), (B-595, F, Pyrazol-2-yl, H), (B-596, F, Pyrazol-2-yl, Cl), (B-597, F, Pyrazol-2-yl, F), (B-598, F, Pyrazol-2-yl, CF₃), (B-599, F, Pyrazol-2-yl, Br), (B-600, F, Pyrazol-2-yl, Me), (B-601, F, Pyrazol-3-yl, H), (B-602, F, Pyrazol-3-yl, Cl), (B-603, F, Pyrazol-3-yl, F), (B-604, F, Pyrazol-3-yl, CF₃), (B-605, F, Pyrazol-3-yl, Br), (B-606, F, Pyrazol-3-yl, Me), (B-607, F, pyrimidin-2-yl, H), (B-608, F, pyrimidin-2-yl, Cl), (B-609, F, pyrimidin-2-yl, F), (B-610, F, pyrimidin-2-yl, CF₃), (B-611, F, pyrimidin-2-yl, Br), (B-612, F, pyrimidin-2-yl, Me), (B-613, F, pyrimidin-4-yl, H), (B-614, F, pyrimidin-4-yl, Cl), (B-615, F, pyrimidin-4-yl, F), (B-616, F,

- pyrimidin-4-yl, CF₃), (B-617, F, pyrimidin-4-yl, Br), (B-618, F, pyrimidin-4-yl, Me), (B-619, F, pyrimidin-5-yl, H), (B-620, F, pyrimidin-5-yl, Cl), (B-621, F, pyrimidin-5-yl, F), (B-622, F, pyrimidin-5-yl, CF₃), (B-623, F, pyrimidin-5-yl, Br), (B-624, F, pyrimidin-5-yl, Me), (B-625, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (B-626, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (B-627, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, F),
- 5 (B-628, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-629, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (B-630, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (B-631, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-632, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-633, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-634, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-635, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-636, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-637, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-638, F,
- 10 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-639, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-640, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-641, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-642, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-643, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-644, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-645, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-646, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-647, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-648,
- 15 F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-649, F, MeOCH₂, H), (B-650, F, MeOCH₂, Cl), (B-651, F, MeOCH₂, F), (B-652, F, MeOCH₂, CF₃), (B-653, F, MeOCH₂, Br), (B-654, F, MeOCH₂, Me), (B-655, F, EtOCH₂, H), (B-656, F, EtOCH₂, Cl), (B-657, F, EtOCH₂, F), (B-658, F, EtOCH₂, CF₃), (B-659, F, EtOCH₂, Br), (B-660, F, EtOCH₂, Me), (B-661, F, EtOCH₂CH₂, H), (B-662, F, EtOCH₂CH₂, Cl), (B-663, F, EtOCH₂CH₂, F), (B-664, F, EtOCH₂CH₂, CF₃), (B-665,
- 20 F, EtOCH₂CH₂, Br), (B-666, F, EtOCH₂CH₂, Me), (B-667, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (B-668, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (B-669, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (B-670, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (B-671, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (B-672, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (B-673, F, MeOCH₂CH₂, H), (B-674, F, MeOCH₂CH₂, Cl), (B-675, F, MeOCH₂CH₂, F), (B-676, F, MeOCH₂CH₂, CF₃), (B-677, F, MeOCH₂CH₂, Br), (B-678,
- 25 F, MeOCH₂CH₂, Me), (B-679, F, HOCH₂, H), (B-680, F, HOCH₂, Cl), (B-681, F, HOCH₂, F), (B-682, F, HOCH₂, CF₃), (B-683, F, HOCH₂, Br), (B-684, F, HOCH₂, Me), (B-685, F, HOCH₂CH₂, H), (B-686, F, HOCH₂CH₂, Cl), (B-687, F, HOCH₂CH₂, F), (B-688, F, HOCH₂CH₂,

CF₃), (B-689, F, HOCH₂CH₂, Br), (B-690, F, HOCH₂CH₂, Me), (B-691, F, HOCH₂CH₂CH₂, H),
(B-692, F, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (B-693, F, HOCH₂CH₂CH₂, F), (B-694, F, HOCH₂CH₂CH₂,
CF₃), (B-695, F, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (B-696, F, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (B-697, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-698, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-699, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂,
5 F), (B-700, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-701, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-702, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-703, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-704, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-705, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-706, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-707, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-708, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-709, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (B-710, F,
10 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (B-711, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (B-712, F,
HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (B-713, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (B-714, F,
HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (B-715, F, (Me)₂N, H), (B-716, F, (Me)₂N, Cl), (B-717, F, (Me)₂N,
F), (B-718, F, (Me)₂N, CF₃), (B-719, F, (Me)₂N, Br), (B-720, F, (Me)₂N, Me), (B-721, F,
piperidin-4-yl-methyl, H), (B-722, F, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (B-723, F, piperidin-4-yl-
15 methyl, F), (B-724, F, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (B-725, F, piperidin-4-yl-methyl, Br), (B-
726, F, piperidin-4-yl-methyl, Me), (B-727, F, cyclohexylmethyl, H), (B-728, F,
cyclohexylmethyl, Cl), (B-729, F, cyclohexylmethyl, F), (B-730, F, cyclohexylmethyl, CF₃),
(B-731, F, cyclohexylmethyl, Br), (B-732, F, cyclohexylmethyl, Me), (B-733, Me, H, H), (B-
734, Me, H, Cl), (B-735, Me, H, F), (B-736, Me, H, CF₃), (B-737, Me, H, Br), (B-738, Me, H,
20 Me), (B-739, Me, F, H), (B-740, Me, F, Cl), (B-741, Me, F, F), (B-742, Me, F, CF₃), (B-743,
Me, F, Br), (B-744, Me, F, Me), (B-745, Me, Cl, H), (B-746, Me, Cl, Cl), (B-747, Me, Cl, F),
(B-748, Me, Cl, CF₃), (B-749, Me, Cl, Br), (B-750, Me, Cl, Me), (B-751, Me, Me, H), (B-752,
Me, Me, Cl), (B-753, Me, Me, F), (B-754, Me, Me, CF₃), (B-755, Me, Me, Br), (B-756, Me, Me,
Me), (B-757, Me, Et, H), (B-758, Me, Et, Cl), (B-759, Me, Et, F), (B-760, Me, Et, CF₃), (B-761,
25 Me, Et, Br), (B-762, Me, Et, Me), (B-763, Me, n-Pr, H), (B-764, Me, n-Pr, Cl), (B-765, Me, n-
Pr, F), (B-766, Me, n-Pr, CF₃), (B-767, Me, n-Pr, Br), (B-768, Me, n-Pr, Me), (B-769, Me, c-Pr,
H), (B-770, Me, c-Pr, Cl), (B-771, Me, c-Pr, F), (B-772, Me, c-Pr, CF₃), (B-773, Me, c-Pr, Br),

(B-774, Me, c-Pr, Me), (B-775, Me, i-Pr, H), (B-776, Me, i-Pr, Cl), (B-777, Me, i-Pr, F), (B-778, Me, i-Pr, CF₃), (B-779, Me, i-Pr, Br), (B-780, Me, i-Pr, Me), (B-781, Me, n-Bu, H), (B-782, Me, n-Bu, Cl), (B-783, Me, n-Bu, F), (B-784, Me, n-Bu, CF₃), (B-785, Me, n-Bu, Br), (B-786, Me, n-Bu, Me), (B-787, Me, i-Bu, H), (B-788, Me, i-Bu, Cl), (B-789, Me, i-Bu, F), (B-790, Me, i-Bu, CF₃), (B-791, Me, i-Bu, Br), (B-792, Me, i-Bu, Me), (B-793, Me, sec-Bu, H), (B-794, Me, sec-Bu, Cl), (B-795, Me, sec-Bu, F), (B-796, Me, sec-Bu, CF₃), (B-797, Me, sec-Bu, Br), (B-798, Me, sec-Bu, Me), (B-799, Me, n-Pen, H), (B-800, Me, n-Pen, Cl), (B-801, Me, n-Pen, F), (B-802, Me, n-Pen, CF₃), (B-803, Me, n-Pen, Br), (B-804, Me, n-Pen, Me), (B-805, Me, c-Pen, H), (B-806, Me, c-Pen, Cl), (B-807, Me, c-Pen, F), (B-808, Me, c-Pen, CF₃), (B-809, Me, c-Pen, Br), (B-810, Me, c-Pen, Me), (B-811, Me, n-Hex, H), (B-812, Me, n-Hex, Cl), (B-813, Me, n-Hex, F), (B-814, Me, n-Hex, CF₃), (B-815, Me, n-Hex, Br), (B-816, Me, n-Hex, Me), (B-817, Me, c-Hex, H), (B-818, Me, c-Hex, Cl), (B-819, Me, c-Hex, F), (B-820, Me, c-Hex, CF₃), (B-821, Me, c-Hex, Br), (B-822, Me, c-Hex, Me), (B-823, Me, OH, H), (B-824, Me, OH, Cl), (B-825, Me, OH, F), (B-826, Me, OH, CF₃), (B-827, Me, OH, Br), (B-828, Me, OH, Me), (B-829, Me, MeO, H), (B-830, Me, MeO, Cl), (B-831, Me, MeO, F), (B-832, Me, MeO, CF₃), (B-833, Me, MeO, Br), (B-834, Me, MeO, Me), (B-835, Me, EtO, H), (B-836, Me, EtO, Cl), (B-837, Me, EtO, F), (B-838, Me, EtO, CF₃), (B-839, Me, EtO, Br), (B-840, Me, EtO, Me), (B-841, Me, n-PrO, H), (B-842, Me, n-PrO, Cl), (B-843, Me, n-PrO, F), (B-844, Me, n-PrO, CF₃), (B-845, Me, n-PrO, Br), (B-846, Me, n-PrO, Me), (B-847, Me, PhO, H), (B-848, Me, PhO, Cl), (B-849, Me, PhO, F), (B-850, Me, PhO, CF₃), (B-851, Me, PhO, Br), (B-852, Me, PhO, Me), (B-853, Me, BnO, H), (B-854, Me, BnO, Cl), (B-855, Me, BnO, F), (B-856, Me, BnO, CF₃), (B-857, Me, BnO, Br), (B-858, Me, BnO, Me), (B-859, Me, PhCH₂CH₂O, H), (B-860, Me, PhCH₂CH₂O, Cl), (B-861, Me, PhCH₂CH₂O, F), (B-862, Me, PhCH₂CH₂O, CF₃), (B-863, Me, PhCH₂CH₂O, Br), (B-864, Me, PhCH₂CH₂O, Me), (B-865, Me, CF₃, H), (B-866, Me, CF₃, Cl), (B-867, Me, CF₃, F), (B-868, Me, CF₃, CF₃), (B-869, Me, CF₃, Br), (B-870, Me, CF₃, Me), (B-871, Me, CF₃O, H), (B-872, Me, CF₃O, Cl), (B-873, Me, CF₃O, F), (B-874, Me, CF₃O, CF₃), (B-875, Me, CF₃O, Br), (B-876, Me, CF₃O, Me), (B-877, Me, Ph, H), (B-878, Me, Ph, Cl), (B-

879, Me, Ph, F), (B-880, Me, Ph, CF₃), (B-881, Me, Ph, Br), (B-882, Me, Ph, Me), (B-883, Me, 4-F-Ph, H), (B-884, Me, 4-F-Ph, Cl), (B-885, Me, 4-F-Ph, F), (B-886, Me, 4-F-Ph, CF₃), (B-887, Me, 4-F-Ph, Br), (B-888, Me, 4-F-Ph, Me), (B-889, Me, 4-CF₃-Ph, H), (B-890, Me, 4-CF₃-Ph, Cl), (B-891, Me, 4-CF₃-Ph, F), (B-892, Me, 4-CF₃-Ph, CF₃), (B-893, Me, 4-CF₃-Ph, Br), (B-894, Me, 4-CF₃-Ph, Me), (B-895, Me, 4-(Me)₂N-Ph, H), (B-896, Me, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (B-897, Me, 4-(Me)₂N-Ph, F), (B-898, Me, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (B-899, Me, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (B-900, Me, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (B-901, Me, 4-OH-Ph, H), (B-902, Me, 4-OH-Ph, Cl), (B-903, Me, 4-OH-Ph, F), (B-904, Me, 4-OH-Ph, CF₃), (B-905, Me, 4-OH-Ph, Br), (B-906, Me, 4-OH-Ph, Me), (B-907, Me, 3,4-di-F-Ph, H), (B-908, Me, 3,4-di-F-Ph, Cl), (B-909, Me, 3,4-di-F-Ph, F), (B-910, Me, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (B-911, Me, 3,4-di-F-Ph, Br), (B-912, Me, 3,4-di-F-Ph, Me), (B-913, Me, 4-COOH-Ph, H), (B-914, Me, 4-COOH-Ph, Cl), (B-915, Me, 4-COOH-Ph, F), (B-916, Me, 4-COOH-Ph, CF₃), (B-917, Me, 4-COOH-Ph, Br), (B-918, Me, 4-COOH-Ph, Me), (B-919, Me, Bn, H), (B-920, Me, Bn, Cl), (B-921, Me, Bn, F), (B-922, Me, Bn, CF₃), (B-923, Me, Bn, Br), (B-924, Me, Bn, Me), (B-925, Me, 4-F-Bn, H), (B-926, Me, 4-F-Bn, Cl), (B-927, Me, 4-F-Bn, F), (B-928, Me, 4-F-Bn, CF₃), (B-929, Me, 4-F-Bn, Br), (B-930, Me, 4-F-Bn, Me), (B-931, Me, 2-Py, H), (B-932, Me, 2-Py, Cl), (B-933, Me, 2-Py, F), (B-934, Me, 2-Py, CF₃), (B-935, Me, 2-Py, Br), (B-936, Me, 2-Py, Me), (B-937, Me, 3-Py, H), (B-938, Me, 3-Py, Cl), (B-939, Me, 3-Py, F), (B-940, Me, 3-Py, CF₃), (B-941, Me, 3-Py, Br), (B-942, Me, 3-Py, Me), (B-943, Me, 4-Py, H), (B-944, Me, 4-Py, Cl), (B-945, Me, 4-Py, F), (B-946, Me, 4-Py, CF₃), (B-947, Me, 4-Py, Br), (B-948, Me, 4-Py, Me), (B-949, Me, 2-Th, H), (B-950, Me, 2-Th, Cl), (B-951, Me, 2-Th, F), (B-952, Me, 2-Th, CF₃), (B-953, Me, 2-Th, Br), (B-954, Me, 2-Th, Me), (B-955, Me, 3-Th, H), (B-956, Me, 3-Th, Cl), (B-957, Me, 3-Th, F), (B-958, Me, 3-Th, CF₃), (B-959, Me, 3-Th, Br), (B-960, Me, 3-Th, Me), (B-961, Me, Pyrazol-2-yl, H), (B-962, Me, Pyrazol-2-yl, Cl), (B-963, Me, Pyrazol-2-yl, F), (B-964, Me, Pyrazol-2-yl, CF₃), (B-965, Me, Pyrazol-2-yl, Br), (B-966, Me, Pyrazol-2-yl, Me), (B-967, Me, Pyrazol-3-yl, H), (B-968, Me, Pyrazol-3-yl, Cl), (B-969, Me, Pyrazol-3-yl, F), (B-970, Me, Pyrazol-3-yl, CF₃), (B-971, Me, Pyrazol-3-yl, Br), (B-972, Me, Pyrazol-3-yl, Me), (B-973, Me, pyrimidin-2-yl, H), (B-974, Me, pyrimidin-2-yl, Cl), (B-

- 975, Me, pyrimidin-2-yl, F), (B-976, Me, pyrimidin-2-yl, CF₃), (B-977, Me, pyrimidin-2-yl, Br),
(B-978, Me, pyrimidin-2-yl, Me), (B-979, Me, pyrimidin-4-yl, H), (B-980, Me, pyrimidin-4-yl,
Cl), (B-981, Me, pyrimidin-4-yl, F), (B-982, Me, pyrimidin-4-yl, CF₃), (B-983, Me, pyrimidin-
4-yl, Br), (B-984, Me, pyrimidin-4-yl, Me), (B-985, Me, pyrimidin-5-yl, H), (B-986, Me,
5 pyrimidin-5-yl, Cl), (B-987, Me, pyrimidin-5-yl, F), (B-988, Me, pyrimidin-5-yl, CF₃), (B-989,
Me, pyrimidin-5-yl, Br), (B-990, Me, pyrimidin-5-yl, Me), (B-991, Me, HOOCCH₂CH₂CH₂, H),
(B-992, Me, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (B-993, Me, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (B-994, Me,
HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-995, Me, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (B-996, Me,
HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (B-997, Me, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-998, Me,
10 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-999, Me, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-1000, Me,
HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-1001, Me, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-1002, Me,
HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-1003, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-1004, Me,
(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-1005, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-1006, Me,
(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-1007, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-1008, Me,
15 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-1009, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-1010,
Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-1011, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-
1012, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-1013, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂,
Br), (B-1014, Me, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-1015, Me, MeOCH₂, H), (B-1016,
Me, MeOCH₂, Cl), (B-1017, Me, MeOCH₂, F), (B-1018, Me, MeOCH₂, CF₃), (B-1019, Me,
20 MeOCH₂, Br), (B-1020, Me, MeOCH₂, Me), (B-1021, Me, EtOCH₂, H), (B-1022, Me, EtOCH₂,
Cl), (B-1023, Me, EtOCH₂, F), (B-1024, Me, EtOCH₂, CF₃), (B-1025, Me, EtOCH₂, Br), (B-
1026, Me, EtOCH₂, Me), (B-1027, Me, EtOCH₂CH₂, H), (B-1028, Me, EtOCH₂CH₂, Cl), (B-
1029, Me, EtOCH₂CH₂, F), (B-1030, Me, EtOCH₂CH₂, CF₃), (B-1031, Me, EtOCH₂CH₂, Br),
(B-1032, Me, EtOCH₂CH₂, Me), (B-1033, Me, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (B-1034, Me,
25 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (B-1035, Me, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (B-1036, Me,
MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (B-1037, Me, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (B-1038, Me,
MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (B-1039, Me, MeOCH₂CH₂, H), (B-1040, Me, MeOCH₂CH₂, Cl),

(B-1041, Me, MeOCH₂CH₂, F), (B-1042, Me, MeOCH₂CH₂, CF₃), (B-1043, Me, MeOCH₂CH₂, Br), (B-1044, Me, MeOCH₂CH₂, Me), (B-1045, Me, HOCH₂, H), (B-1046, Me, HOCH₂, Cl), (B-1047, Me, HOCH₂, F), (B-1048, Me, HOCH₂, CF₃), (B-1049, Me, HOCH₂, Br), (B-1050, Me, HOCH₂, Me), (B-1051, Me, HOCH₂CH₂, H), (B-1052, Me, HOCH₂CH₂, Cl), (B-1053, Me, HOCH₂CH₂, F), (B-1054, Me, HOCH₂CH₂, CF₃), (B-1055, Me, HOCH₂CH₂, Br), (B-1056, Me, HOCH₂CH₂, Me), (B-1057, Me, HOCH₂CH₂CH₂, H), (B-1058, Me, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (B-1059, Me, HOCH₂CH₂CH₂, F), (B-1060, Me, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-1061, Me, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (B-1062, Me, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (B-1063, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-1064, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-1065, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-1066, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-1067, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-1068, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-1069, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (B-1070, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (B-1071, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (B-1072, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (B-1073, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (B-1074, Me, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (B-1075, Me, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (B-1076, Me, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (B-1077, Me, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (B-1078, Me, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (B-1079, Me, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (B-1080, Me, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (B-1081, Me, (Me)₂N, H), (B-1082, Me, (Me)₂N, Cl), (B-1083, Me, (Me)₂N, F), (B-1084, Me, (Me)₂N, CF₃), (B-1085, Me, (Me)₂N, Br), (B-1086, Me, (Me)₂N, Me), (B-1087, Me, piperidin-4-yl-methyl, H), (B-1088, Me, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (B-1089, Me, piperidin-4-yl-methyl, F), (B-1090, Me, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (B-1091, Me, piperidin-4-yl-methyl, Br), (B-1092, Me, piperidin-4-yl-methyl, Me), (B-1093, Me, cyclohexylmethyl, H), (B-1094, Me, cyclohexylmethyl, Cl), (B-1095, Me, cyclohexylmethyl, F), (B-1096, Me, cyclohexylmethyl, CF₃), (B-1097, Me, cyclohexylmethyl, Br), (B-1098, Me, cyclohexylmethyl, Me)

25

試験例

試験例 1 トロンボポエチン (TPO) の単離と精製

ヒトおよびマウス TPO は、R&D Systems 社より購入した。

試験例 2 TPO 受容体応答性

- 本化合物の TPO 受容体応答性を、コリンスらの J. Cell. Physiol., 137: 293-298 (1988) に記載されている方法に準じてヒト TPO 受容体遺伝子を BaF-B03 細胞に導入して作成した、TPO 依存性細胞株 BaF/hTPOR を用いて測定した。トロンボポエチン受容体をコードする遺伝子の塩基配列は、ヒゴンらの Proc. Natl. Acad. Sci. 89:5640-5644 (1992) に記載されている。なお親株である BaF-B03 細胞には TPO は応答しない。10% WEHI-3 培養液を添加した RPMI 培地にて増殖させた BAF/hTPOR 細胞を PBS で 1 回洗浄後、WEHI-3 培養液を添加していない RPMI 培地に懸濁し、96 穴マイクロプレートに細胞を 5×10^4 / ウェルになるように播種して、本化合物あるいは TPO を添加した。5% CO₂ 雰囲気下で 37°C、20 時間培養した後に、細胞増殖判定試薬である WST-1 試薬（宝酒造社製）を添加し、4 時間後に 450nm の吸収を測定した。ED₅₀ 値をヒト TPO の半最大応答性を示す化合物の濃度とし、それぞれの化合物の ED₅₀ 値を表 7 に示した。

表 7

| 化合物 No. | ED ₅₀ (μ M) | 化合物 No. | ED ₅₀ (μ M) | 化合物 No. | ED ₅₀ (μ M) | 化合物 No. | ED ₅₀ (μ M) |
|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|
| A-1 | 0.008 | A-14 | 0.026 | B-27 | 0.014 | A-43 | 0.069 |
| A-2 | 0.086 | A-15 | 0.073 | A-28 | 0.010 | A-44 | 0.084 |
| A-3 | 0.075 | A-16 | 0.025 | A-29 | 0.016 | A-45 | 0.074 |
| A-4 | 0.026 | A-17 | 0.013 | A-30 | 0.109 | A-46 | 0.013 |
| A-5 | 0.0250 | A-18 | 0.083 | A-31 | 0.058 | A-50 | 0.028 |
| A-6 | 0.038 | A-19 | 0.069 | A-32 | 0.009 | A-51 | 0.013 |
| A-7 | 0.070 | A-20 | 0.028 | A-33 | 0.012 | | |
| A-8 | 0.345 | A-21 | 0.355 | A-34 | 0.023 | | |
| A-9 | 0.081 | A-22 | 0.007 | A-35 | 0.023 | | |
| A-10 | 0.076 | A-23 | 0.075 | A-37 | 0.017 | | |
| A-11 | 0.070 | A-24 | 0.049 | A-38 | 0.028 | | |
| A-12 | 0.191 | A-25 | 0.018 | A-41 | 0.014 | | |
| A-13 | 0.025 | A-26 | 0.007 | A-42 | 0.037 | | |

製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

| | | | |
|---|----|-----------------|--------------|
| 5 | 成分 | 式 (I) で表わされる化合物 | 10 mg |
| | | 乳糖 | 700 mg |
| | | コーンスターチ | 274 mg |
| | | <u>HPC-L</u> | <u>16 mg</u> |
| | | | 1000 mg |

式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

15 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

| | | | |
|----|----|---------------------|-------------|
| 20 | 成分 | 式 (I) で表わされる化合物 | 10 mg |
| | | 乳糖 | 79 mg |
| | | コーンスターチ | 10 mg |
| | | <u>ステアリン酸マグネシウム</u> | <u>1 mg</u> |
| | | | 100 mg |

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3

25 以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

| | | |
|----|-----------------|-------|
| 成分 | 式 (I) で表わされる化合物 | 15 mg |
| | 乳糖 | 90 mg |

| | |
|---------|-------|
| コーンスターチ | 42 mg |
|---------|-------|

| | |
|--------------|-------------|
| <u>HPC-L</u> | <u>3 mg</u> |
|--------------|-------------|

150 mg

- 式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチ
 5 を 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加し
 て練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチ
 ンカプセルに充填する。

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

| | | | |
|----|----|---------------------|-------------|
| 10 | 成分 | 式 (I) で表わされる化合物 | 10 mg |
| | | 乳糖 | 90 mg |
| | | 微結晶セルロース | 30 mg |
| | | CMC-Na | 15 mg |
| | | <u>ステアリン酸マグネシウム</u> | <u>5 mg</u> |

15 150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシ
 メチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末
 にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150
 mg の錠剤を得る。

20

産業上の利用可能性

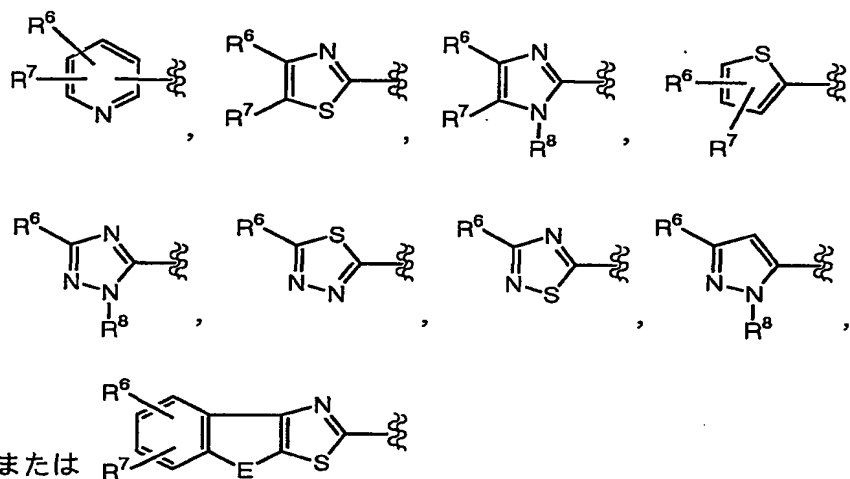
本発明化合物は、トロンボポエチンアゴニスト作用を有し、血小板減少症等の血小板
 数の異常を伴う血液疾患の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :

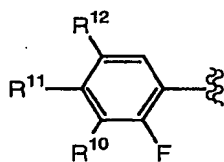


5 [式中、 X^1 は式：



(式中、Eは $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ；

R^6 および R^7 は一方が式：



10

(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、

15

置換基群A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環、およびヘテロアリール) で表わされる基、

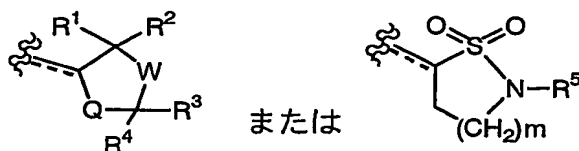
他方が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアリール； R^8 は水素原子または低級アルキル) で表わされる基；

Y^1 は $-NR^A CO-(CR^C R^D)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-V-$ 、 $-NR^A CO-CR^C=CR^D-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、 $-NR^A CSNR^A CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A CO-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A CONR^A NR^B CO-$ 、または $-N=C(-NR^A R^A)-NR^A CO-$ (式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよ

いアミノ；Vは酸素原子または硫黄原子）；

Z¹は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル、または置換されていてもよいシクロアルキレン；

5 A¹環は式：



(式中、R¹およびR²はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R³およびR⁴はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R⁵は水素原子または低級アルキル；QおよびWはそれぞれ独立して—O—、—S—、—

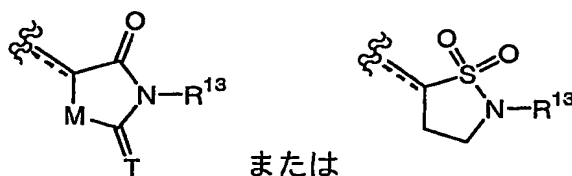
10 N(R^F)—(式中、R^Fは水素原子または低級アルキル)、または—CH₂—；mは1、2、または3；破線(---)は結合の存在または不存在を表わす)で表わされる環；破線(---)は結合の存在または不存在を表わす；

ただし、R¹⁰、R¹¹、R¹²は同時に水素原子ではなく、R¹⁰およびR¹¹がともに水素原子の場合はR¹²はフッ素原子ではなく、R¹⁰が水素原子の場合は、R¹¹およびR¹²はともにフッ素原子ではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

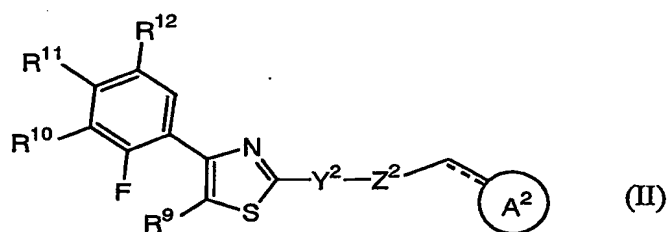
2. Y¹が—NHCO—、—CONH—、—NHCH₂—、—NHCO—CH=CH—、または—NHSO₂—である請求の範囲第1項記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

3. Z¹がハロゲンまたは低級アルキルで置換されていてもよい1,4-フェニレンである請求の範囲第1項または第2項に記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

4. A¹環が式：



- 〔式中、 R^{13} は水素原子または低級アルキル；Mは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^E)-$ 、または $-CH_2-$ （式中、 R^E は水素原子または低級アルキル）；Tは酸素原子または硫黄原子；破線は結合の存在または不存在を表わす〕である請求の範囲第1項～第3項の
- 5 いずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
5. 破線が結合の存在を示す請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
6. 血小板産生調節剤である請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
- 10 7. 血小板産生を調節するための医薬を製造するための請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の化合物の使用。
8. 請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。
9. 一般式（II）：



- 15 〔式中、 R^9 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノカルボニル； R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキル
- 20 チオ、ハロゲン、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよ

いヘテロアリール、または置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、

置換基群A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

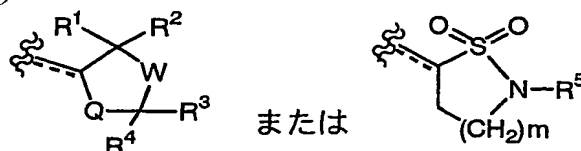
置換基群B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

Y^2 は $-NR^A CO-(CR^C R^D)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-V-$ 、 $-NR^A CO-CR^C=CR^D-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 15 $-(CH_2)_{0-2}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、 $-NR^A CSNR^A CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A CO-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A CONR^A NR^B CO-$ 、または $-N=C(-NR^A R^A)-NR^A CO-$ （式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいアミノ； V は酸素原子または硫黄原子）；

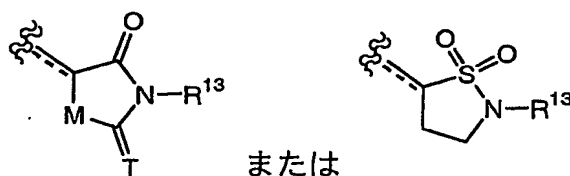
Z^2 は置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよい2, 5-ピリジンジイ

ル、置換されていてもよい2, 5-チオフェンジイル、または置換されていてもよい2, 5-フランジイル;

A²環は式:



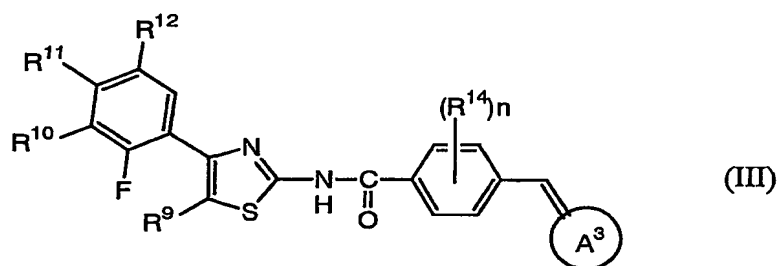
- 5 (式中、R¹およびR²はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子; R³およびR⁴はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子; R⁵は水素原子または低級アルキル; QおよびWはそれぞれ独立して-O-, -S-, -N(R^F)- (式中、R^Fは水素原子または低級アルキル)、または-CH₂-; mは1、2、または3; 破線(---)は結合の存在または不存在を表わす)で表わされる環;
- 10 破線(---)は結合の存在または不存在を表わす;
- ただし、R¹⁰、R¹¹、R¹²は同時に水素原子ではなく、R¹⁰およびR¹¹がともに水素原子の場合はR¹²はフッ素原子ではなく、R¹⁰が水素原子の場合は、R¹¹およびR¹²はともにフッ素原子ではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- 15 10. Y²が-NHCO-, -CONH-, -NHCH₂-, -NHCO-CH=CH-, または-NHSO₂-である請求の範囲第9項記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
11. Y²が-NHCO-である請求の範囲第9項記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- 20 12. Z²がハロゲンまたは低級アルキルで置換されていてもよい1, 4-フェニレンである請求の範囲第9項~第11項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
13. A²環が式:



【式中、 R^{13} は水素原子または低級アルキル；Mは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^E)-$ 、または $-CH_2-$ （式中、 R^E は水素原子または低級アルキル）；Tは酸素原子または硫黄原子；破線は結合の存在または不存在を表わす】である請求の範囲第9項～第12項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

14. 破線が結合の存在を示す請求の範囲第9項～第13項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15. 一般式 (III) :



【式中、 R^9 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノカルボニル； R^{10} は置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基； R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Aから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Aから選択さ

れる 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基；

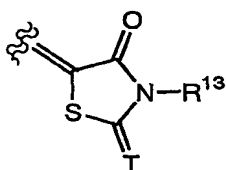
置換基群 A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群 B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

R^{14} はそれぞれ独立して、低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、またはヒドロキシ；

n は 0 ～ 2 の整数；

A^3 環は式：



(式中、 R^{13} は水素原子または低級アルキル； T は酸素原子または硫黄原子) で表わされる基] で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

16. R^{10} が置換基群 A から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいアルキル、アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、または置換基群 B から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいフェニル； R^{11} が水素原子、ハロ低級アルキル、またはハロ低級アルキルオキシ；および R^{12} が水素原子またはフッ素原子である請求の

範囲第 15 項記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、

置換基群 A：シクロアルキル、ヒドロキシ、置換されてもよいアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群 B：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール。

17. 請求の範囲第 9 項～第 16 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

18. 請求の範囲第 9 項～第 16 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

19. 請求の範囲第 9 項～第 16 項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。

20. 血小板産生を調節するための医薬を製造するための請求の範囲第 9 項～第 16 項のいずれかに記載の化合物の使用。

21. 請求の範囲第 9 項～第 16 項のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/46, 417/14, 277/60, 277/84, 513/04, A61K31/427,
31/4439, 31/5377, 31/428, 31/429, A61P43/00, 7/04, 7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/46, 417/14, 277/60, 277/84, 513/04, A61K31/427,
31/4439, 31/5377, 31/428, 31/429, A61P43/00, 7/04, 7/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|------------------------------|
| P, X | WO 01/7423 A (Shionogi & Co., Ltd.), 01 February, 2001 (01.02.02), Claims; page 42; examples 70 to 71 (Family: none) | 1-7, 9-14, 17-20 15-16 |
| P, Y | | |
| P, A | WO 01/53267 A (Shionogi & Co., Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), Claims (Family: none) | 1-7, 9-20 |
| A | EP 976748 A (Shionogi & Co., Ltd.), 06 August, 1998 (06.08.98), Claims & WO 98/33797 A & AU 5577598 A & BR 9807132 A & HU 0000965 A & NO 993706 A & PL 334915 A & TR 9901847 A & US 6147100 A & EP 976748 A & CN 1251587 A | 1-7, 9-20 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 April, 2002 (22.04.02)

Date of mailing of the international search report
14 May, 2002 (14.05.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00547

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | EP 848004 A (Shionogi & Co., Ltd.), 17 June, 1998 (17.06.98), Claims & WO 97/05135 A & AU 6530896 A & BR 9609744 A & CN 1197458 A & TR 9800157 A & US 5955616 A & CA 2227829 A | 1-7,9-20 |
| A | JP 10-287634 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Claims (Family: none) | 1-7,9-20 |
| A | EP 389699 A (Pfizer Inc.), 03 October, 1990 (03.10.90), Claims & DE 68915266 A & AU 3107789 A & FI 904413 A & DK 108789 A & PT 89922 A & JP 01-299289 A & NZ 228247 A & NO 903863 A & ZA 8901681 A & KR 9100734 B & IL 89481 A & CA 1328265 A & AT 105558 A & US 5330998 A & HU 50291 A | 1-7,9-20 |
| A | WO 97/32863 A (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims & AU 2231397 A | 1-7,9-20 |
| A | JP 4-99770 A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 31 March, 1992 (31.03.92), Claims (Family: none) | 1-7,9-20 |
| A | WO 00/35446 A (Smithkline Beecham Co.), 22 June, 2000 (22.06.00), Claims & US 5804547 A & US 5942486 A & EP 970177 A & BR 9807874 A & AU 2482300 A & EP 1156804 A | 1-7,9-20 |
| A | JP 11-152276 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 08 June, 1999 (08.06.99), Claims (Family: none) | 1-7,9-20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00547

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8, 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8 and 21 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: 1-7, 9-14, 17-20

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

(See extra sheet.)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Although the technical feature of the inventions as set forth in claims 1 to 7, 9 to 14 and 17 to 20 resides in using compounds represented by the formula (I) having X^1 , Y^1 , Z^1 and A^1 or compounds represented by the formula (II) having Y^2 , Z^2 and A^2 as drugs, $X^1(X^2)$, $Y^1(Y^2)$, $Z^1(Z^2)$ and $A^1(A^2)$ are all variable and it cannot be recognized that the selections thereof are groups having a common structure or a common characteristic. Therefore, these inventions cannot be understood as inventions relating to medicinal compositions containing a certain group of chemicals.

Such being the case, the inventions as set forth in the above claims fail to satisfy the requirement of unity of invention.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

As stated above, it cannot be recognized that the technical features of the inventions as set forth in claims 1 to 7, 9 to 14 and 17 to 20 are sufficiently specified. Concerning the compounds represented by the formulae (I) and (II), only parts of the compounds respectively involved in broad groups of compounds are supported in the description.

Such being the case, no meaningful international search can be made on all of the scopes of the inventions as set forth in the above claims.

In the present international search report, therefore, compounds satisfying the following requirements have been exclusively examined among the compounds represented by the formulae (I) and (II):

$Y^1(Y^2)$ is $-NHCO-$ or $-CONH-$.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D277/46, 417/14, 277/60, 277/84, 513/04,
A61K31/427, 31/4439, 31/5377, 31/428, 31/429,
A61P43/00, 7/04, 7/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D277/46, 417/14, 277/60, 277/84, 513/04,
A61K31/427, 31/4439, 31/5377, 31/428, 31/429,
A61P43/00, 7/04, 7/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|---------------------|
| PX | WO 01/7423 A (塩野義製薬株式会社), 2001.02.01, 特許請求の範囲、第42頁実施例70-71 | 1-7, 9-14, 17-20 |
| PY | (ファミリーなし) | 15-16 |
| PA | WO 01/53267 A (塩野義製薬株式会社), 2001.07.26, 特許請求の範囲 (ファミリーなし) | 1-7, 9-20 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.04.02

国際調査報告の発送日

14.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子



4C

9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | EP 976748 A (SHIONOGI & CO.Ltd.), 1998.08.06, 特許請求の範囲 & WO 98/33797 A & AU 5577598 A & BR 9807132 A & HU 0000965 A & NO 993706 A & PL 334915 A & TR 9901847 A & US 6147100 A & EP 976748 A & CN 1251587 A | 1-7, 9-20 |
| A | EP 848004 A (SHIONOGI & CO.Ltd.), 1998.06.17, 特許請求の範囲 & WO 97/05135 A & AU 6530896 A & BR 9609744 A & CN 1197458 A & TR 9800157 A & US 5955616 A & CA 2227829 A | 1-7, 9-20 |
| A | JP 10-287634 A (大塚製薬株式会社), 1998.10.27, 特許請求の範囲 (ファミリーなし) | 1-7, 9-20 |
| A | EP 389699 A (PFIZER Inc.), 1990.10.03, 特許請求の範囲 & DE 68915266 A & AU 3107789 A & FI 904413 A & DK 108789 A & PT 89922 A & JP 01-299289 A & NZ 228247 A & NO 903863 A & ZA 8901681 A & KR 9100734 B & IL 89481 A & CA 1328265 A & AT 015558 A & US 5330998 A & HU 50291 A | 1-7, 9-20 |
| A | WO 97/32863 A (鳥居薬品株式会社), 1997.09.12, 特許請求の範囲 & AU 2231397 A | 1-7, 9-20 |
| A | JP 4-99770 A (日清製粉株式会社), 1992.03.31, 特許請求の範囲 (ファミリーなし) | 1-7, 9-20 |
| A | WO 00/35446 A (SMITHKLINE BEECHAM Co.), 2000.06.22, 特許請求の範囲 & US 5804547 A & US 5942486 A & EP 970177 A & BR 9807874 A & AU 2482300 A & EP 1156804 A | 1-7, 9-20 |
| A | JP 11-152276 A (北陸製薬株式会社), 1999.06.08 特許請求の範囲 (ファミリーなし) | 1-7, 9-20 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8, 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 8 及び 21 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-7, 9-14, 17-20 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
別紙参照
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

・第II欄について

請求の範囲1-7, 9-14, 17-20に記載された発明は、 X^1 , Y^1 , Z^1 及び A^1 を含む式(I)の化合物あるいは Y^2 , Z^2 及び A^2 を含む式(II)の化合物を医薬として用いることを技術的特徴とするものであるが、 X^1 , $Y^1(Y^2)$, $Z^1(Z^2)$ 及び $A^1(A^2)$ はいずれも可変であり、かつ、その選択肢は共通する構造あるいは共通する性質を有する基であるとは認められないので、一つのまとまりのある化学物質を含有する医薬組成物に関する発明として把握することができない。

したがって、上記請求の範囲に記載の発明は単一性を有さない。

・第I欄の2. について

上記のように、請求の範囲1-7, 9-14, 17-20に記載の発明は技術的特徴が十分に特定されたものとは認められない。また、明細書には式(I)及び(II)で表される広範な化合物群に包含される一部の化合物について、裏付けとなる記載があるのみである。

したがって、上記請求の範囲に記載の発明については、すべての範囲にわたって有意義な国際調査をすることができない。

よって、本国際調査報告では、明細書の記載を参考にして、式(I)及び(II)で表される化合物群のうち以下の条件を満たすもののみを調査対象とした。

$Y^1(Y^2)$ が $-NHCO-$ あるいは $-CONH-$